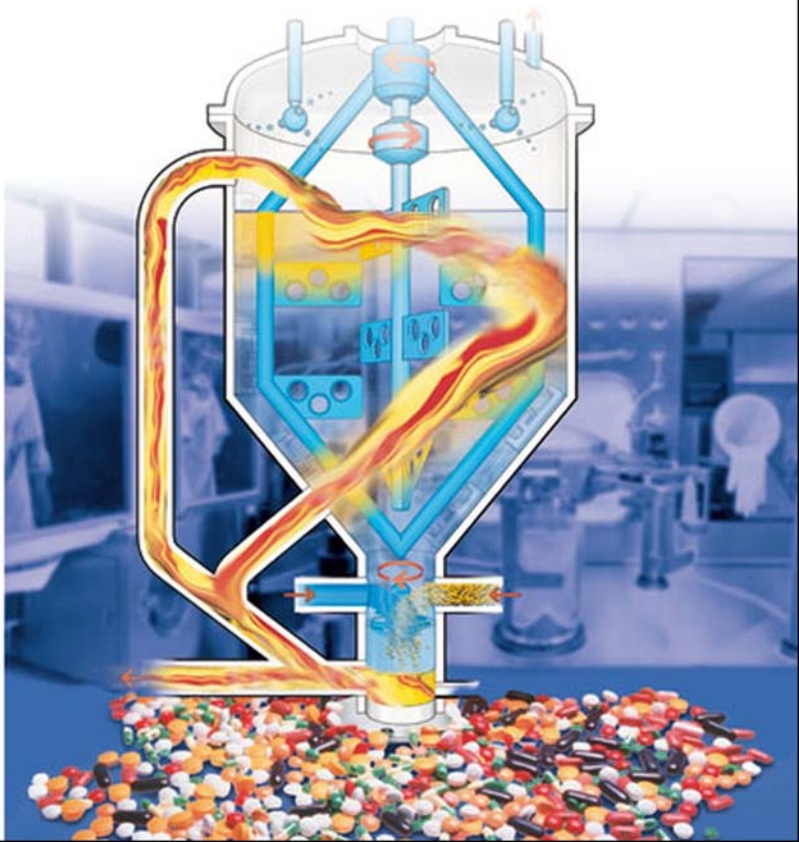
Herausgegeben von
Gerd Kutz und Armin Wolff

WILEY-VCH

Pharmazeutische Produkte und Verfahren



Pharmazeutische Produkte und Verfahren

Herausgegeben von
Gerd Kutz und Armin Wolff

WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA

Pharmazeutische
Produkte und Verfahren

Herausgegeben von
Gerd Kutz und Armin Wolff

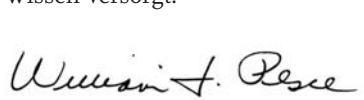
200 Jahre Wiley – Wissen für Generationen

John Wiley & Sons feiert 2007 ein außergewöhnliches Jubiläum: Der Verlag wird 200 Jahre alt. Zugleich blicken wir auf das erste Jahrzehnt des erfolgreichen Zusammenschlusses von John Wiley & Sons mit der VCH Verlagsgesellschaft in Deutschland zurück. Seit Generationen vermitteln beide Verlage die Ergebnisse wissenschaftlicher Forschung und technischer Errungenschaften in der jeweils zeitgemäßen medialen Form.

Jede Generation hat besondere Bedürfnisse und Ziele. Als Charles Wiley 1807 eine kleine Druckerei in Manhattan gründete, hatte seine Generation Aufbruchsmöglichkeiten wie keine zuvor. Wiley half, die neue amerikanische Literatur zu etablieren. Etwa ein halbes Jahrhundert später, während der „zweiten industriellen Revolution" in den Vereinigten Staaten, konzentrierte sich die nächste Generation auf den Aufbau dieser industriellen Zukunft. Wiley bot die notwendigen Fachinformationen für Techniker, Ingenieure und Wissenschaftler. Das ganze 20. Jahrhundert wurde durch die Internationalisierung vieler Beziehungen geprägt – auch Wiley verstärkte seine verlegerischen Aktivitäten und schuf ein internationales Netzwerk, um den Austausch von Ideen, Informationen und Wissen rund um den Globus zu unterstützen.

Wiley begleitete während der vergangenen 200 Jahre jede Generation auf ihrer Reise und fördert heute den weltweit vernetzten Informationsfluss, damit auch die Ansprüche unserer global wirkenden Generation erfüllt werden und sie ihr Zeil erreicht. Immer rascher verändert sich unsere Welt, und es entstehen neue Technologien, die unser Leben und Lernen zum Teil tiefgreifend verändern. Beständig nimmt Wiley diese Herausforderungen an und stellt für Sie das notwendige Wissen bereit, das Sie neue Welten, neue Möglichkeiten und neue Gelegenheiten erschließen lässt.

Generationen kommen und gehen: Aber Sie können sich darauf verlassen, dass Wiley Sie als beständiger und zuverlässiger Partner mit dem notwendigen Wissen versorgt.



William J. Pesce
President and Chief Executive Officer

Peter Booth Wiley
Chairman of the Board

Pharmazeutische Produkte und Verfahren

Herausgegeben von
Gerd Kutz und Armin Wolff

WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA

Herausgeber

Prof. Dr. Gerd Kutz
FH Lippe und Höxter
Pharmatechnik
Georg-Weerth-Str. 20
32756 Detmold
Deutschland

Prof. Dr. Armin Wolff
Fachhochschule Albstadt-Sigmaringen
Pharmatechnik
Anton-Günther-Str. 51
72488 Sigmaringen
Deutschland

Alle Bücher von Wiley-VCH werden sorgfältig erarbeitet. Dennoch übernehmen Autoren, Herausgeber und Verlag in keinem Fall, einschließlich des vorliegenden Werkes, für die Richtigkeit von Angaben, Hinweisen und Ratschlägen sowie für eventuelle Druckfehler irgendeine Haftung

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über http://dnb.d-nb.de abrufbar.

© 2007 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung in andere Sprachen, vorbehalten. Kein Teil dieses Buches darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form – durch Photokopie, Mikroverfilmung oder irgendein anderes Verfahren – reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsmaschinen, verwendbare Sprache übertragen oder übersetzt werden. Die Wiedergabe von Warenbezeichnungen, Handelsnamen oder sonstigen Kennzeichen in diesem Buch berechtigt nicht zu der Annahme, dass diese von jedermann frei benutzt werden dürfen. Vielmehr kann es sich auch dann um eingetragene Warenzeichen oder sonstige gesetzlich geschützte Kennzeichen handeln, wenn sie nicht eigens als solche markiert sind.

Printed in the Federal Republic of Germany
Gedruckt auf säurefreiem Papier

Satz K+V Fotosatz GmbH, Beerfelden
Druck Strauss GmbH, Mörlenbach
Bindung Litges & Dopf GmbH, Heppenheim
Wiley Bicentennial Logo Richard J. Pacifico

ISBN 978-3-527-31222-1

Inhaltsverzeichnis

Autorenverzeichnis *XV*

1 Einführung *1*
Gerd Kutz und Armin Wolff
1.1 Zielsetzungen *1*
1.2 Das Buch im Überblick *2*
1.3 Vom Arzneistoff zum Arzneimittel *2*
1.3.1 Arzneistoffeigenschaften, Arzneiformen, Arzneimittel *2*
1.3.2 Bedeutung der Grundoperationen während der Entwicklung und Herstellung *3*
1.3.3 Pharmazeutische Produkte und Verfahren im Umfeld *4*

2 Arzneiformen, Arzneimittel, Good Manufacturing Practices und Qualität *7*
2.1 Arzneimittelrecht *7*
Manfred Hunz
2.2 Arzneibuch *9*
2.3 Pharmazeutischer Unternehmer und Good Manufacturing Practices (GMP) *10*
2.3.1 GMP – Gute Herstellungspraxis *10*
2.3.2 MRA – Mutual Recognition Agreements *11*
2.3.3 Weiteres internationales pharmazeutisches Recht *11*
2.3.3.1 PIC – Pharmazeutische Inspections Convention *11*
2.3.3.2 PIC/S und Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme *12*
2.4 Arzneiformen im Überblick *12*
Guido Radtke
2.4.1 Aufbau und Funktion *12*
2.4.2 Einteilung der Arzneiformen *14*
2.4.2.1 Feste Arzneiformen *14*
2.4.2.2 Flüssige Arzneiformen *17*
2.4.2.3 Halbfeste Arzneiformen *18*
2.4.2.4 Aerosole, gasförmige Darreichungsformen *20*

2.4.2.5 Retard- und Depotarzneiformen *21*
2.4.2.6 Neue therapeutische Systeme *22*
2.5 Pharmazeutische Entwicklung *22*
2.5.1 Neuer Arzneistoff oder Generikum? *22*
2.5.2 Charakterisierung des Wirkstoffs *24*
2.5.3 Formulierungsentwicklung *25*
2.5.3.1 Entwicklung von Versuchsformulierungen *25*
2.5.3.2 Entwicklung der Marktformulierung *26*
2.5.3.3 Prozessentwicklung/Scale-up *26*
2.5.3.4 Transfer zur Routineproduktion/Prozessoptimierung *27*
2.6 Qualitätssicherung der industriellen Produktion *27*
2.6.1 Allgemeine Anforderungen und Regelungen *27*
2.6.2 Voraussetzungen zur Herstellung von Arzneimitteln im pharmazeutischen Produktionsbetrieb *29*
2.6.2.1 Erforderliche Sachkenntnis und Qualifikation des Personals *29*
2.6.2.2 Gebäude, technische Voraussetzungen und Einrichtungen *30*
2.6.2.3 In-Prozess-Kontrollen und andere qualitätssichernde Maßnahmen *31*
2.6.2.4 Qualifizierung von Maschinen und Geräten und Validierung von Verfahren *32*
2.6.3 Transfer neuer Produkte aus der Entwicklung in die pharmazeutische Produktion *33*

2.6.4 Pharmazeutische Qualitätssicherung *34*
Gerhard Maldener
2.6.4.1 Personal *39*
2.6.4.2 Räumlichkeiten und Geräte *40*
2.6.4.3 Dokumentation *42*
2.6.4.4 Produktion *43*
2.6.4.5 Qualitätskontrolle *47*
2.6.4.6 Auftragsfertigung und Auftragsanalytik *49*
2.6.4.7 Beanstandungen und Produktrückrufe *49*
2.6.4.8 Selbstinspektionen *50*

2.7 Literatur *50*

3 Anforderungen an Produktionsanlagen und deren Betrieb
3.1 Grundlegende Begriffe und Konzepte der Qualitätssicherung *53*
Michael Jahnke
3.1.1 Der Validierungs-Master-Plan *54*
3.1.1.1 Unterscheidung von Qualifizierung und Validierung *55*
3.1.1.2 Qualifizierungsphasen *55*
3.1.1.3 Lebenszyklusmodell *56*
3.1.2 Reinigungsvalidierung *57*
3.1.2.1 Reinigungsverfahren *58*
3.1.3 Prozessvalidierung *60*

3.1.3.1 Produktionsbegleitende Validierung *60*
3.1.3.2 Risikoanalyse *60*
3.1.3.3 Durchführung einer Risikoanalyse nach dem HACCP-Konzept *61*
3.1.3.4 Dokumentation einer HACCP-Analyse *66*
3.1.3.5 Produktspezifischer Validierungsplan (Corrective Action Plan) *66*
3.1.3.6 Retrospektive Validierung *67*
3.1.4 Grundlagen der Computervalidierung *68*
3.1.4.1 Elemente der Computervalidierung – Grafische Übersicht *70*
3.1.4.2 Validierung neuer und eingeführter Systeme *70*
3.1.5 Validierung von analytischen Prüfverfahren *72*
3.1.6 Definitionen *73*
3.1.7 Literatur *77*

3.2 Qualifizierung *79*
Ingo Ebeling
3.2.1 Grundlagen *79*
3.2.2 Rechtliche Vorgaben *79*
3.2.3 Voraussetzungen *80*
3.2.3.1 Qualifizierungsteam *80*
3.2.3.2 Qualifizierungsplanung *81*
3.2.3.3 Auswahl des Lieferanten *81*
3.2.4 Qualifizierungsablauf *82*
3.2.4.1 Design-Qualifizierung *83*
3.2.4.2 Installations-Qualifizierung (IQ) *85*
3.2.4.3 Funktions-Qualifizierung (OQ) *87*
3.2.4.4 Leistungs-Qualifizierung (PQ) *88*
3.2.5 Aufrechterhaltung des Qualifizierungsstatus *88*
3.2.6 Altanlagen-Qualifizierung *89*
3.2.7 Literatur *89*

3.3 Prozessvalidierung *90*
Ingo Ebeling
3.3.1 Grundlagen *90*
3.3.2 Rechtliche Vorgaben *90*
3.3.3 Voraussetzungen *91*
3.3.4 Lebenszyklus *91*
3.3.5 Arten der Prozessvalidierung *92*
3.3.6 Validierungsteam *93*
3.3.7 Validierungsumfang *93*
3.3.8 Durchführung der Validierung *94*
3.3.8.1 Prospektive Validierung *94*
3.3.8.2 Prozessvalidierungsplan *94*
3.3.8.3 Prozessvalidierungsbericht *96*
3.3.8.4 Begleitende Validierung *97*
3.3.8.5 Retrospektive Validierung *98*
3.3.9 Aufrechterhaltung des validierten Status *98*

3.3.9.1 Revalidierung *99*
3.3.9.2 Änderungskontrolle (Change Control) *99*
3.3.10 Literatur *101*

3.4 Risikoanalyse *102*
Ingo Ebeling
3.4.1 Grundlagen *102*
3.4.2 Arten der Risikoanalyse *102*
3.4.2.1 Formlose Vorgehensweise *102*
3.4.2.2 FMEA *103*
3.4.2.3 HACCP *104*
3.4.3 Literatur *104*

3.5 Reinigungsvalidierung *105*
Norbert Nierycholk
3.5.1 Einleitung *105*
3.5.2 Richtlinien *105*
3.5.3 Mikrobiologische Kontamination *105*
3.5.4 Reinigungsverfahren *106*
3.5.5 Validierungsaufwand *107*
3.5.5.1 Dedicated Equipment *107*
3.5.5.2 Produktgruppierung *108*
3.5.5.3 Equipmentgruppierung *108*
3.5.6 Grenzwerte *108*
3.5.6.1 Visual-Clean-Kriterium *109*
3.5.6.2 10-ppm-Kriterium *109*
3.5.6.3 0,1%-Dosis-Kriterium *109*
3.5.6.4 Problemprodukte *110*
3.5.7 Validierungsplan *110*
3.5.7.1 Stellen für die Probenahme *112*
3.5.7.2 Probenahmeverfahren *112*
3.5.7.3 Analysenmethode *113*
3.5.8 Validierungsbericht *114*
3.5.8.1 Revalidierung und Change Control *114*
3.5.8.2 Korrektive Maßnahmen *115*
3.5.9 Abschlusswort *115*
3.5.10 Literatur *116*

3.6 Computervalidierung *116*
Holger Röpken
3.6.1 Grundlagen *116*
3.6.2 Rechtliche Vorgaben *117*
3.6.3 Was ist ein computergestütztes System? *118*
3.6.4 Computervalidierung als Projekt *119*
3.6.4.1 Planungs- und Bedarfsermittlungsphase *120*
3.6.4.2 Entwicklungsphase *122*

3.6.4.3 Systemerstellungsphase *123*
3.6.4.4 Installations- und Akzeptanzphase *123*
3.6.4.5 Implementierungsphase *124*
3.6.4.6 Phasenübergreifende Projektaktivitäten *125*
3.6.5 Valider Systembetrieb (Betriebs- und Wartungsphase) *126*
3.6.5.1 Vorgaben zur Bedienung des Systems und zur Schulung *126*
3.6.5.2 Periodische Überprüfung *126*
3.6.5.3 Zugriffssicherheit des Systems *127*
3.6.5.4 Änderungskontrolle (Change Control) *129*
3.6.5.5 Überwachung der Leistung des Systems *129*
3.6.5.6 Datensicherung und -wiederherstellung (Backup und Recovery) *129*
3.6.5.7 Planung der Geschäftskontinuität *130*
3.6.6 Risikoklassifizierung und Einteilung der Systeme *130*
3.6.7 Zusammenspiel CS-Validierung mit der Qualifizierung von Anlagen *132*
3.6.8 IT-Infrastruktur *132*
3.6.9 Definitionen *133*
3.6.10 Literatur *134*

3.7 Produktionsanlagen *134*
Wilhelm Lehr
3.7.1 Betrieb pharmazeutischer Anlagen *134*
3.7.2 Verantwortung und Organisation *135*
3.7.2.1 Produktion *136*
3.7.2.2 Technik *136*
3.7.2.3 Qualitätssicherung *136*
3.7.3 Wartungs- und Instandhaltungsmanagement *137*
3.7.4 Investitionsmanagement *142*
3.7.4.1 Make or buy – selbst machen oder kaufen? *143*
3.7.4.2 Time to market – Zeit, um auf den Markt zu gehen *143*
3.7.4.3 Neue Technik *143*
3.7.4.4 Rationalisierung *143*
3.7.4.5 Kostendruck *144*
3.7.4.6 Strategie *144*
3.7.4.7 Regulatorisches *144*
3.7.4.8 Finanzen und Steuerpolitik *144*
3.7.4.9 Verfügbarkeit von Arbeitskräften und Arbeitskosten *145*
3.7.4.10 Laufende Kosten und Folgekosten *145*
3.7.4.11 Arbeitsklima *145*

3.8 Anlagen- und Arbeitssicherheit *145*
Achim Böttcher
3.8.1 Die Störfallverordnung (12. BImSchV) *146*
3.8.2 Verordnung über genehmigungsbedürftige Anlagen *148*
3.8.3 Betriebssicherheitsverordnung *149*
3.8.4 Arbeitssicherheit *149*

3.8.5 Berufsgenossenschaftliche Regeln (BGR) *151*
3.8.6 Chemikalienrecht *152*
3.8.6.1 Sicherheitsdatenblatt *153*
3.8.7 Verantwortlichkeiten im Arbeitsschutz *154*

3.9 Reinraumtechnik, Barrieretechniken und Isolatortechnik *156*
Georg Reiber und Heinz Schenk
3.9.1 Einleitung und geschichtliche Entwicklung von 1964 bis heute *156*
3.9.2 Konventionelle Reinraumtechnik – Modultechnik *157*
3.9.3 Barrieretechniken für den Personen- und/oder Produktschutz *161*
3.9.4 Isolatortechnik – Konzepte, Ausführungsvarianten, Abnahme und Qualifizierung *167*
3.9.4.1 Definitionen, Anwendung, geschichtliche Entwicklung *167*
3.9.4.2 Isolatoren in der Mikrobiologie, Biotechnik und bei der SPF-Tierhaltung der Pharma-Forschung *168*
3.9.4.3 Isolatoren für das aseptische Arbeiten in der Pharmafertigung *170*
3.9.4.4 Isolatoren in der Produktion von Kleinmengen hochwirksamer Arzneistoffe und bei der Handhabung gefährlicher Substanzen *177*
3.9.5 Standardisierung Reinraumtechnik/Stand 2005 *183*
3.9.6 Literatur *184*

3.10 Produktion steriler Arzneiformen –
Aseptische Fertigung mittels H_2O_2-Dekontamination *184*
Udo J. Werner
3.10.1 Bedeutung der Anlage im Prozessablauf der Herstellung *184*
3.10.2 Definition *184*
3.10.3 Beschreibung des Geräts, der Maschine und der Anlage *185*
3.10.4 Spezifische pharmazeutische Anforderungen an die Anlage *188*
3.10.5 Technische Umsetzung anhand typischer Beispiele *189*
3.10.6 Zugehörige Produktionsanlage und deren einzelne Elemente, einschließlich peripherer Instrumentierung und Automation *190*
3.10.7 Bewertungskriterien für alternative Prozesse und Anlagen *192*
3.10.8 Literatur *194*

3.11 Herstellung und Verteilung von pharmazeutischem Reinstdampf *195*
Stefan Schrankler und Michael Bönisch
3.11.1 Verwendung *195*
3.11.2 Begriffsdefinition *195*
3.11.3 Herstellungsverfahren *196*
3.11.3.1 Bauarten von RD-Erzeugern *196*
3.11.3.2 Fallfilmverdampfer *197*
3.11.3.3 Naturumlaufverfahren *198*
3.11.4 Reinstdampfentnahme aus einer Mehrstufen-Druckkolonnen-Destillationsanlage *199*
3.11.5 Qualitätsanforderung an Reinstdampf *199*

3.11.6 Auswahl des geeigneten Dampfs *202*
3.11.7 Praxis der Reinstdampfherstellung – Industrie und ISPE-Baseline *203*
3.11.8 Verfahren zur Einhaltung und zum Nachweis der Qualität *204*
3.11.8.1 Grundlagen der Sterilisation *204*
3.11.8.2 Prüfung der Dampfqualität *208*
3.11.8.3 Entgasung *210*
3.11.8.4 Tröpfchenabscheidung *212*
3.11.8.5 Messung der Leitfähigkeit *212*
3.11.8.6 Endotoxin-Challenge-Test *213*
3.11.9 Reinstdampfsysteme *213*
3.11.9.1 Material- und Oberflächenanforderungen an Reinstdampferzeuger und Reinstdampfsysteme *213*
3.11.9.2 Design von Reinstdampfnetzen *214*
3.11.9.3 Passivierung von Reinstdampfsystemen *215*
3.11.9.4 Qualifizierung von Reinstdampferzeugern und Reinstdampfsystemen *219*
3.11.10 Abkürzungsverzeichnis *221*
3.11.11 Literatur *222*

3.12 Messdatenerfassung und statistische Datenanalyse *222*
Rüdiger Gössl
3.12.1 Datenerfassung und -management *223*
3.12.2 Statistische Datenanalysen *225*
3.12.3 FDA Process Analytical Technology – PAT *229*
3.12.4 Literatur *230*

4 Pharmazeutische Produktionsprozesse für ausgewählte Arzneiformen *233*
Hans Brogli
4.1 Zerkleinerungsmaschinen und Mühlen *233*
4.1.1 Bedeutung *233*
4.1.2 Definition *233*
4.1.3 Beschreibung *234*
4.1.3.1 Mühlen zur Trockenvermahlung *234*
4.1.3.2 Mühlen zur Nassvermahlung *235*
4.1.3.3 Rührwerkskugelmühlen (RWKM), Ringspaltkugelmühlen *237*
4.1.4 Spezifische pharmazeutische Anforderungen *239*
4.1.5 Technische Umsetzung *240*
4.1.5.1 O-Ring-Abdichtungen *240*
4.1.5.2 Wellenabdichtungen *240*
4.1.5.3 Rohrleitungen *241*
4.1.5.4 Metallische Werkstoffe *241*
4.1.6 Zugehörige Elemente, Armaturen und Instrumentierung *242*
4.1.7 Bewertungskriterien für alternative Mahlprozesse *242*

4.1.8 Literatur *243*

4.2 Produktion fester Arzneiformen *243*
Jochen Thies
4.2.1 Produktionsablauf *243*

4.2.2 Herstellung von Tabletten *245*
Guido Radtke
4.2.2.1 Direkttablettierung *245*
4.2.2.2 Granulierung *246*
4.2.2.3 Tablettierprozess *247*
4.2.2.4 Filmtabletten *248*
4.2.3 Herstellung vonKapseln *249*

4.2.4 Mischen, hier Freifallmischer *252*
Jochen Thies
4.2.4.1 Definitionen *253*
4.2.4.2 Beschreibung verschiedener Mischer *254*
4.2.4.3 Spezifische pharmazeutische Anforderungen *257*
4.2.4.4 Periphere Elemente, Instrumentierung, Automation *259*
4.2.4.5 Alternative Prozesse *260*
4.2.5 Sieb- und Mahlmaschinen *261*
4.2.5.1 Beschreibung *262*
4.2.5.2 Spezifische pharmazeutische Anforderungen *264*
4.2.6 Granulation und Trocknung *264*
4.2.6.1 High-Shear-Granulation *265*
4.2.6.2 Trocknung mit Luft *266*
4.2.6.3 Trocknung im Vakuum *266*
4.2.6.4 Aspekte der Fluidisation in Wirbelschichten *270*
4.2.6.5 Der High-Shear-Granulierer *270*
4.2.6.6 Wirbelschichttrockner *275*
4.2.6.7 Der Trockenschrank *280*
4.2.6.8 Der Ein-Topf-Granulierer *281*
4.2.6.9 Wirbelschichtgranulierer *285*
4.2.7 Coating und Dragieren *289*
4.2.7.1 Durchmischung *290*
4.2.7.2 Flüssigkeitszerstäubung *291*
4.2.7.3 Theorie der feuchten Luft *293*
4.2.7.4 Dragierkessel *295*
4.2.7.5 Teilperforierte Trommel *297*
4.2.7.6 Vollperforierte Trommel *297*
4.2.7.7 Spezifische pharmazeutische Anforderungen *301*
4.2.8 Periphere Elemente *303*
4.2.8.1 Zuluft- und Abluftaufbereitung *303*
4.2.8.2 Sicherheit und Explosionsschutz *304*
4.2.9 Spezielle pharmazeutische Anforderungen – Reinigung *305*

4.2.9.1 Manuelle Reinigung und Washing-in-Place *305*
4.2.9.2 Cleaning-in-Place-Systeme *306*
4.2.9.3 Trocknung von Coatern und Wirbelschicht *307*
4.2.9.4 CIP-Wasser-Aufbereitung *308*
4.2.10 Spezielle pharmazeutische Anforderungen – Steuerung *310*
4.2.10.1 Reproduzierbare Prozessführung *310*
4.2.10.2 Bedienerebenen *311*
4.2.10.3 Chargenprotokoll *313*
4.2.11 Literatur *313*

4.3 Produktion flüssiger und halbfester Arzneiformen *314*
Reinhold Bucher und Ralph Diodone
4.3.1 Homogenisatoren, Dispergiersysteme, Prozessanlagen *314*
4.3.1.1 Bedeutung der Produktionsanlage im Prozessablauf bei der Herstellung *314*
4.3.1.2 Homogenisieren *315*
4.3.1.3 Pulverdosierung *316*
4.3.1.4 Dispergieren, Deagglomerieren und Emulgieren *316*
4.3.1.5 Wärmeübergang *317*
4.3.1.6 Produktentlüftung/Entgasung *317*
4.3.1.7 Beschreibung des Geräts, der Maschine und der Anlage *318*
4.3.1.8 Spezifische pharmazeutische Anforderungen an die Anlage *321*
4.3.1.9 Technische Umsetzung *326*
4.3.1.10 Ausführungsbeispiele für Prozessanlagen *329*
4.3.1.11 Bewertungskriterien für alternative Prozesse und Anlagen *332*
4.3.1.12 Literatur *332*

4.3.2 Flüssige Arzneiformen *333*
Fritjof Evers
4.3.2.1 Lösungen *333*
4.3.2.2 Suspensionen (Schüttelmixturen) *337*
4.3.2.3 Lotionen (Emulsionen) *340*
4.3.2.4 Literatur *346*

4.3.3 Halbfeste Arzneiformen *346*
Heinrich Koch
4.3.3.1 Salben *346*
4.3.3.2 Gele *350*
4.3.3.3 Pasten *353*

4.4 Produkte steriler und aseptischer Arzneiformen *354*
Oliver Kayser
4.4.1 Biotechnologische Herstellung rekombinanter Arzneimittel *354*
4.4.1.1 Herstellung biotechnologischer Produkte *356*
4.4.1.2 Produktionslinien *356*
4.4.1.3 Vektorsysteme *357*

4.4.1.4 Produktion und Bioprozesstechnik *358*
4.4.1.5 Extraktion und Anreicherung *360*
4.4.1.6 Validierung des Herstellungsprozesses *360*
4.4.1.7 Literatur *363*

4.4.2 Blutpräparate *363*
Andreas Greinacher
4.4.2.1 Erythrocytenkonzentrate *365*
4.4.2.2 Thrombocytenkonzentrate *369*
4.4.2.3 Granulocytenkonzentrate *370*
4.4.2.4 Gefrorenes Frischplasma (GFP) *371*
4.4.2.5 Plasmafraktionierung *372*
4.4.2.6 Literatur *379*

4.4.3 Gefriertrocknung *380*
Peter Haseley
4.4.3.1 Bedeutung der Produktionsanlage im Prozessablauf der Herstellung *380*
4.4.3.2 Definition *380*
4.4.3.3 Beschreibung der Maschine und der Anlage *382*
4.4.3.4 Spezifische pharmazeutische Anforderungen an die Anlage *383*
4.4.3.5 Technische Umsetzung anhand typischer Beispiele *393*
4.4.3.6 Einzelne Elemente der Produktionsanlage und periphere Anlagen *395*
4.4.3.7 Bewertungskriterien für alternative Prozesse und Anlagen *397*
4.4.3.8 Abkürzungen *398*
4.4.3.9 Literatur *398*

4.4.4 Füll- und Verschließmaschine zur Produktion flüssiger und steriler Arzneiformen – Beispiel für Zweikammerspritzensysteme *399*
Sigrid Lieb
4.4.4.1 Bedeutung einer Füll- und Verschließmaschine im Prozessablauf einer sterilen Herstellung *399*
4.4.4.2 Prozessablauf Produktion Zweikammerspritzen *400*
4.4.4.3 Beschreibung einer Spritzenfüll- und Verschließmaschine *402*
4.4.4.4 Spezifische pharmazeutische Anforderungen *413*
4.4.4.5 Technische Umsetzung anhand typischer Beispiele *415*
4.4.4.6 Isolatortechnik *417*
4.4.4.7 Abkürzungen *421*
4.4.4.8 Literatur *421*

Glossar *423*

Sachregister *429*

Autorenverzeichnis

Michael Bönisch
SIMIDON GmbH
Sigmund-Riefler-Bogen 19
81829 München
Deutschland

Achim Böttcher
Freiligrathstraße 6
30171 Hannover
Deutschland

Hans Brogli
FrymaKoruma AG
Produktmanagement
Theodorhofsweg
4310 Rheinfelden
Schweiz

Reinhold Bucher
FrymaKoruma AG
Theodorhofsweg
4310 Rheinfelden
Schweiz

Ralph Diodone
Fryma Koruma GmbH
Fischerstraße 13
79395 Neuenburg
Deutschland

Ingo Ebeling
Solvay Pharmaceuticals GmbH
Justus-von-Liebig Straße 33
31535 Neustadt
Deutschland

Fritjof Evers
Hermal Kurt Herrmann
GmbH & Co. OHG
Scholtzstraße 3
21465 Reinbek
Deutschland

Rüdiger Gössl
Boehringer Ingelheim Pharma
GmbH & Co. KG
A MDS – Nonclinical Biostatistics
Binger Straße 173
55216 Ingelheim
Deutschland

Andreas Greinacher
Universität Greifswald
Transfusionsmedizin
Sauerbruchstraße
17487 Greifswald
Deutschland

Peter Haseley
Bonhoeffer Weg 46
53340 Meckenheim
Deutschland

Manfred Hunz
Sozialministerium
Mecklenburg-Vorpommern
Werderstraße 124
19055 Schwerin
Deutschland

Michael Jahnke
Wülfing Pharma GmbH
Qualitätssicherung
Bethelner Landstraße 18
31028 Gronau/Leine
Deutschland

Oliver Kayser
Freie Universität Berlin
Pharmazeutische Technologie,
Biopharmazie & Biotechnologie
Kelchstraße 31
12169 Berlin
Deutschland

Heinrich Koch
Hermal Kurt Herrmann
GmbH & Co. OHG
Scholtzstraße 3
21465 Reinbek
Deutschland

Gerd Kutz
FH Lippe und Höxter
Pharmatechnik
Georg-Weerth-Straße 20
32756 Detmold
Deutschland

Wilhelm Lehr
Schwarz Pharma
Produktions-GmbH
Werk Zwickau
Galileistraße 6
08056 Zwickau
Deutschland

Sigrid Lieb
Vetter Pharma-Fertigung
GmbH & Co. KG
Projektmanagement
Schützenstraße 87
88212 Ravensburg
Deutschland

Gerhard Maldener
Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

Norbert Nierychlok
Hameln Pharmaceuticals GmbH
Langes Feld 13
31789 Hameln
Deutschland

Guido Radtke
Boehringer Ingelheim Pharma
GmbH & Co. KG
A Spiriva Launch
Binger Straße 173
55218 Ingelheim
Deutschland

Georg Reiber
Firma ART GmbH
Anlagenbau Reinraum Technik
Siessweg 19
72531 Hohenstein-Eglingen
Deutschland

Holger Röpken
Solvay Pharmaceuticals GmbH
Justus-von-Liebig Straße 33
31535 Neustadt
Deutschland

Heinz Schenk
Firma ART GmbH
Anlagenbau Reinraum Technik
Siessweg 19
72531 Hohenstein-Eglingen
Deutschland

Stefan Schrankler
Getinge Life Science GmbH
Kehler Straße 31
76437 Rastatt
Deutschland

Jochen Thies
L.B. Bohle Maschinen und
Verfahren GmbH
Scientific Operations
Industriestraße 18
59320 Ennigerloh
Deutschland

Udo J. Werner
MBS-MaschinenBeratungsService
Untere Jasminstaffel 3
88069 Tettnang
Deutschland

Armin Wolff
Fachhochschule Albstadt-Sigmaringen
Pharmatechnik
Anton-Günther-Straße 51
72488 Sigmaringen
Deutschland

1
Einführung

Gerd Kutz und Armin Wolff

1.1
Zielsetzungen

Neue Arzneistoffe zu finden oder bekannte zu optimieren, ist die schwerste Aufgabe innerhalb der pharmazeutischen Forschung. Ebenso ist es eine Herausforderung, aus Arzneistoffen verkaufsfähige Arzneimittel zu entwickeln und deren chemische, physikalische, mikrobiologische und vor allem biopharmazeutische Eigenschaften so zu optimieren, dass sie die strengen Anforderungen an Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit erfüllen und darüber hinaus noch kostengünstig produziert werden können.

Das vorliegende Buch legt den Schwerpunkt auf die Produktion von Arzneimitteln und deren Rahmenbedingungen.

Die einzelnen Beiträge sollen einen Einblick geben in die rechtlichen Randbedingungen, Richtlinien und Leitlinien der Produktion, Anforderungen an Produktionsanlagen und deren Betrieb, einige wichtige Grundoperationen der pharmazeutischen Produktion und der dazu nötigen Geräte und Anlagen.

Eine umfassende systematische, physikalisch fundierte Einführung in die Grundoperationen der mechanischen und thermischen Verfahrenstechnik und eine vollständige Vorstellung der dazu gebräuchlichen Geräte und Anlagen ist im Rahmen dieses Buchs nicht angestrebt worden.

Stattdessen sollen ausgewählte Verfahren der pharmazeutischen Produktion im Kontext des gesamten Produktionsprozesses dargestellt werden, einschließlich der für die Pharmaherstellung geltenden strengen Rahmenbedingungen an Apparate, Prozesse und Betriebsstätten.

Vor diesem Hintergrund richtet sich das Buch an diejenigen, die einen kompetenten Einblick in die Zielsetzungen und Praxis der Produktion von Pharmaka, Kosmetika, biotechnologischen Arzneimitteln und vergleichbaren Produkten erwerben wollen, wie z. B. Studierende der Pharmazie, Pharmatechnik, Biotechnologie und anderer einschlägiger Studiengänge, sowie an Mitarbeiter in Pharmabetrieben und verwandten Branchen.

1.2
Das Buch im Überblick

Die folgende Grafik (Abb. 1.1) soll einen Überblick über den Inhalt des Buchs geben.

1.3
Vom Arzneistoff zum Arzneimittel

1.3.1
Arzneistoffeigenschaften, Arzneiformen, Arzneimittel

Der Ausgangspunkt für die Herstellung von Arzneimitteln sind die chemischen, physikalischen, physikochemischen, pharmakologischen, toxikologischen und biopharmazeutischen Eigenschaften der Arzneistoffe. Als relevante Parameter gelten Korngröße, Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit, Azidität oder Basizität, chemische Stabilität, Verteilungskoeffizient und die wirksame Einzeldosis. Sie bestimmen die Möglichkeiten der pharmazeutischen Entwicklung von Arzneimitteln und beeinflussen maßgeblich die Wahl der geeigneten Grundoperationen, deren Prozessführung bei der Durchführung und damit verbunden die Auswahl der notwendigen Geräte.

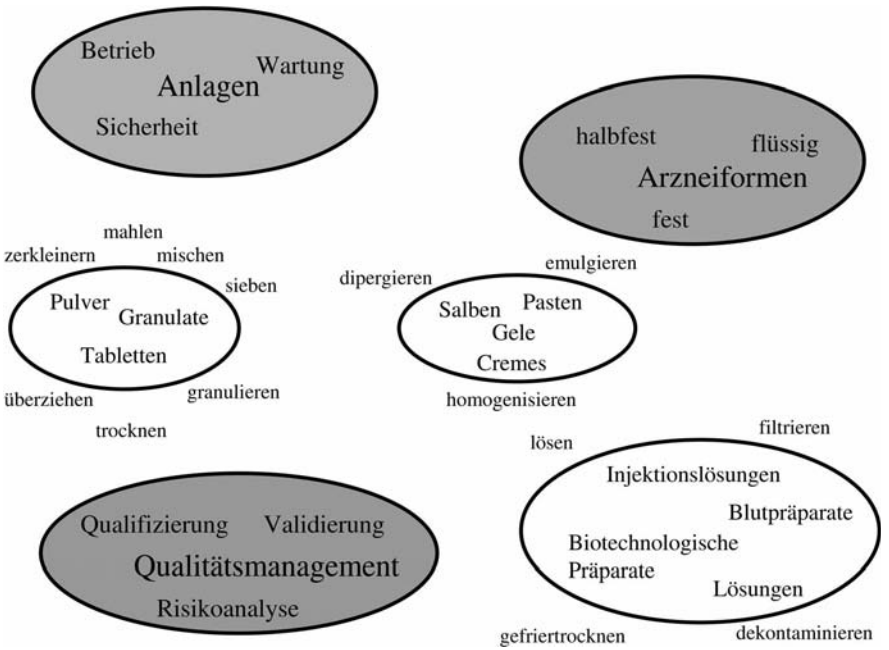


Abb. 1.1 Inhaltsübersicht.

Die pharmakologischen Eigenschaften des Arzneistoffs, der beabsichtigte Applikationsort, biopharmazeutische Gesichtspunkte und Aspekte der Patienten-Compliance beeinflussen die Auswahl der geeigneten Arzneiform(en).

Vor diesem Hintergrund wird innerhalb des vorliegenden Buchs die Aufgabenstellung einer pharmazeutischen Entwicklungsabteilung beschrieben, eine Übersicht der Arzneiformen gegeben und am Beispiel der Zweikammer-Fertigspritzen werden vorteilhafte Darreichungsformen erklärt.

Blutpräparationen nehmen eine Sonderstellung ein. Auch Wirkstoffe biotechnologischer Herkunft – oft physikochemisch labile Proteine – werden zunehmend in den Arzneischatz eingeführt. Deshalb wird sowohl der Fraktionierung von Blutpräparationen als auch der aseptischen Herstellung ein eigenes Kapitel gewidmet. Als Beispiel für ein besonders schonendes Herstellungsverfahren dient die Gefriertrocknung.

1.3.2 Bedeutung der Grundoperationen während der Entwicklung und Herstellung

Es ist vorteilhaft, das gesamte Herstellungsverfahren eines Arzneimittels in überschaubare Grundoperationen zu zerlegen. Dadurch können für einen begrenzten Fertigungs- bzw. Entwicklungsschritt klar nachvollziehbare Teilziele festgelegt und deren Erreichen mit reduziertem Aufwand geprüft werden. Die Teilziele lassen sich durch geeignete In-Prozesskontrollen (IPC) absichern und dokumentieren.

Über definierte Grundoperationen lassen sich die Ursachen für unerwartete Abweichungen von den spezifizierten Eigenschaften des Arzneimittels leichter lokalisieren.

Des Weiteren ist es leicht möglich, für jede einzelne Grundoperation bzw. Herstellungsschritt eine Risikoanalyse durchzuführen:

- Welche Störungen können auftreten?
- Wie wahrscheinlich sind Störfälle?
- Welche Bedeutung und Auswirkungen können sie auf das Fertigprodukt haben?
- Wie können Störfälle sicher entdeckt werden?
- Wie können sie minimiert werden?

„Worst-case"-Fälle können simuliert werden, um so die Sicherheit des Verfahrens zu erhöhen.

Gesicherte Prozesse sind die notwendige Voraussetzung um das definierte Ziel, d.h. die Spezifikation des Arzneimittels sicher und reproduzierbar zu erreichen.

Für jede Grundoperation stehen kommerziell erhältliche Geräte in verschiedenen Ausführungen zur Verfügung. Ist deren Qualifizierung erfolgreich dokumentiert, so ist bei Etablierung eines neuen Herstellablaufs eine erneute Qualifizierung der Maschinen entbehrlich.

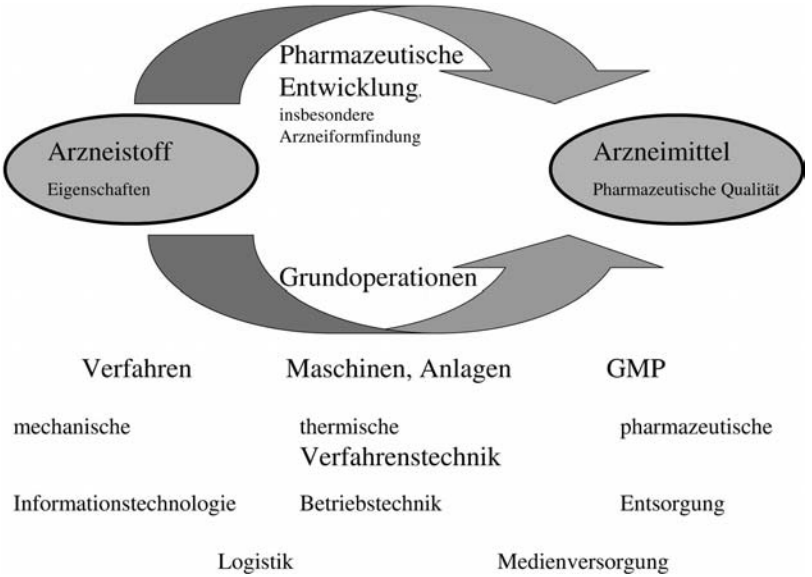


Abb. 1.2 Bedeutung der Grundoperationen.

Werden die Grundoperationen und die dafür benutzten Geräte beherrscht, so kann betriebliche Erfahrung aufgebaut werden und damit letztendlich der Validierungsaufwand des Gesamtverfahrens minimiert werden.

Sind die Teilprozesse validiert und GMP (Good Manufacturing Practice)-gerecht gestaltet, so ist in der Regel auch der gesamte Herstellungsablauf validiert und GMP-konform.

Deshalb werden in diesem Buch ausgewählte Grundoperationen im Zusammenhang mit der Arzneimittelentwicklung und -herstellung beschrieben, erläutert und bewertet. Alternativverfahren werden vorgestellt.

1.3.3 Pharmazeutische Produkte und Verfahren im Umfeld

Pharmazeutische Produkte müssen im Einklang mit rechtlichen Vorgaben gefertigt werden. Insbesondere werden spezifische Anforderungen an Räume, Personal, Ausrüstung und die Dokumentation gestellt.

Daher wird in diesem Buch auf die rechtlich verbindlichen Rahmengesetze, Verordnungen, Richtlinien und Leitfäden eingegangen, insbesondere GMP und deren Umsetzung im Produktionsbetrieb.

Wesentliche und unverzichtbare Elemente des pharmazeutischen Qualitätsmanagements stellen die „Qualifizierung“ und die „Validierung“ dar.

Ein Überblick über Begriffe und Konzepte mit den speziellen Aspekten

- Qualifizierung,
- Prozessvalidierung,
- Risikoanalyse und
- Computervalidierung

wird gegeben.

Ausgewählte Gesichtspunkte beim Betrieb pharmazeutischer Anlagen folgen.

Die dokumentierte Anlagensicherheit ist Grundlage für die Sicherheit des Personals sowie die Sicherung der Qualität der Produkte.

Die Reinraum-, Barriere- und Isolatortechnik spielen eine entscheidende Rolle beim Handhaben toxikologisch wenig bekannter Substanzen, hochwirksamer oder allergieauslösender Stoffe und zur Vermeidung der „cross contamination".

Die Dekontamination von Räumen, Isolatorsystemen und Equipment ist ein wesentlicher Beitrag zur Betriebshygiene. Die Wasserstoffperoxid-Dekontamination wird stellvertretend beschrieben.

Als Beispiel für die Medien- und Versorgungstechnik ist die Erzeugung von Reinstdampf dargestellt.

Die IT-Technik durchdringt alle Funktionen eines Pharmabetriebs, sodass auch die Messdatenerfassung Eingang in das Buch gefunden hat.

2
Arzneiformen, Arzneimittel, Good Manufacturing Practices und Qualität

Dieser Beitrag wurde übernommen aus der 5. Auflage von Chemische Technik, herausgegeben von R. Dittmeyer, W. Klein, G. Krysa, A. Oberholz, Band 8, Arzneimittel

2.1
Arzneimittelrecht

Manfred Hunz

Die folgende Darstellung möchte einen kompakten Überblick über die Anfang 2004 bestehenden rechtlichen Regelungen zu Entwicklung, Herstellung und Vertrieb von Arzneimitteln in Deutschland geben. Die Rechtsetzung auf diesem Gebiet ist sehr dynamisch, sodass in Zweifelsfällen der jeweils aktuelle Stand an der Quelle gesucht werden sollte.

Mit dem interessanten Thema der historischen Entwicklung des pharmazeutischen Rechts im Besonderen und der Geschichte der Pharmazie im Allgemeinen befassen sich Veröffentlichungen der Deutschen Gesellschaft für Geschichte der Pharmazie (DGGP). Zentrale Regelungen über den Verkehr mit Arzneimitteln in Deutschland finden sich im Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz, AMG). Der §1 des Arzneimittelgesetzes definiert den Zweck, im Interesse einer ordnungsgemäßen Arzneimittelversorgung von Mensch und Tier für die Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln, insbesondere für die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Arzneimittel (…) zu sorgen.

Bereits hier sind die drei zentralen Begriffe Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit zu finden. Die sich daraus ableitenden Forderungen, aktuell nach dem jeweiligen Stand der Wissenschaft und Technik, liegen jeder Zulassung neuer, aber auch der Zulassungsverlängerung bereits am Markt befindlicher Arzneimittel zu Grunde.

Die gesetzliche Definition des Arzneimittelbegriffs ist etwas umfangreich, da der Regelungsbereich des Arzneimittelgesetzes, historisch gewachsen, neben den eigentlichen Arzneimitteln auch sog. Geltungsarzneimittel umfasst. Aus dem Bereich dieser Geltungsarzneimittel wiederum wurden einige in speziellere gesetzliche Regelungen außerhalb des AMG überführt; insbesondere in das Medizinproduktegesetz. Daher lohnt hier der Blick in den Wortlaut des §2 Arzneimittelgesetz:

(1) Arzneimittel sind Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, die dazu bestimmt sind, durch Anwendung am oder im menschlichen oder tierischen Körper
1. Krankheiten, Leiden, Körperschäden oder krankhafte Beschwerden zu heilen, zu lindern, zu verhüten oder zu erkennen,
2. die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktionen des Körpers oder seelische Zustände erkennen zu lassen,
3. vom menschlichen oder tierischen Körper erzeugte Wirkstoffe oder Körperflüssigkeiten zu ersetzen,
4. Krankheitserreger, Parasiten oder körperfremde Stoffe abzuwehren, zu beseitigen oder unschädlich zu machen oder
5. die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktionen des Körpers oder seelische Zustände zu beeinflussen.

(2) Als Arzneimittel gelten
1. Gegenstände, die ein Arzneimittel nach Absatz 1 enthalten oder auf die ein Arzneimittel nach Absatz 1 aufgebracht ist und die dazu bestimmt sind, dauernd oder vorübergehend mit dem menschlichen oder tierischen Körper in Berührung gebracht zu werden,
1a. tierärztliche Instrumente, soweit sie zur einmaligen Anwendung bestimmt sind und aus der Kennzeichnung hervorgeht, dass sie einem Verfahren zur Verminderung der Keimzahl unterzogen worden sind,
2. Gegenstände, die, ohne Gegenstände nach Nummer 1 oder 1a zu sein, dazu bestimmt sind, zu den in Absatz 1 Nr. 2 oder 5 bezeichneten Zwecken in den tierischen Körper dauernd oder vorübergehend eingebracht zu werden, ausgenommen tierärztliche Instrumente,
3. Verbandstoffe und chirurgische Nahtmaterialien, soweit sie zur Anwendung am oder im tierischen Körper bestimmt und nicht Gegenstände der Nummer 1, 1a oder 2 sind,
4. Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, die, auch im Zusammenwirken mit anderen Stoffen oder Zubereitungen aus Stoffen, dazu bestimmt sind, ohne am oder im tierischen Körper angewendet zu werden, die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktion des tierischen Körpers erkennen zu lassen oder der Erkennung von Krankheitserregern bei Tieren zu dienen.

(3) Arzneimittel sind nicht
1. Lebensmittel im Sinne des §1 des Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetzes (siehe Anmerkung 1),
2. Tabakerzeugnisse im Sinne des §3 des Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetzes (siehe Anmerkung 2),
3. kosmetische Mittel im Sinne des §4 des Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetzes (siehe Anmerkung 3),
4. Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen, die ausschließlich dazu bestimmt sind, äußerlich am Tier zur Reinigung oder Pflege oder zur Beeinflussung des Aussehens oder des Körpergeruchs angewendet zu werden, soweit ihnen keine Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen zugesetzt sind, die vom Verkehr außerhalb der Apotheke ausgeschlossen sind,
5. (weggefallen)

6. Futtermittel, Zusatzstoffe und Vormischungen im Sinne der §§ 2 bis 2b Abs. 1 Nr. 1 des Futtermittelgesetzes (siehe Anmerkung 4),
7. Medizinprodukte und Zubehör für Medizinprodukte im Sinne des § 3 des Medizinproduktegesetzes (siehe Anmerkung 5), es sei denn, es handelt sich um Arzneimittel im Sinne des § 2 Abs. 1 Nr. 2,
8. die in § 9 Satz 1 des Transplantationsgesetzes (siehe Anmerkung 6) genannten Organe und Augenhornhäute, wenn sie zur Übertragung auf andere Menschen bestimmt sind.

Der umgangssprachlichen Begriff des „Tierarzneimittels" ist dem AMG nicht zu entnehmen. Weit gefasst hat der Gesetzgeber den Stoffbegriff, der eng mit dem Arzneimittelbegriff verbunden ist (§ 3 AMG, Stoffbegriff):
Stoffe im Sinne dieses Gesetzes sind
1. chemische Elemente und chemische Verbindungen sowie deren natürlich vorkommende Gemische und Lösungen,
2. Pflanzen, Pflanzenteile und Pflanzenbestandteile in bearbeitetem oder unbearbeitetem Zustand,
3. Tierkörper, auch lebender Tiere, sowie Körperteile, -bestandteile und Stoffwechselprodukte von Mensch oder Tier in bearbeitetem oder unbearbeitetem Zustand,
4. Mikroorganismen einschließlich Viren sowie deren Bestandteile oder Stoffwechselprodukte.

Das Arzneimittelgesetz fixiert im § 4 weitere Begriffe, die bei Herstellung, Entwicklung und Vertrieb von Arzneimitteln von Bedeutung sind, nicht nur mit Blick auf das Erzeugnis selbst. Insbesondere wird die Frage geklärt, was denn ein Fertigarzneimittel im Sinne des Gesetzes ist. Aber auch Begriffe wie Nebenwirkungen und Wirkstoffe werden gesetzlich festgelegt. Der zentrale Begriff des Pharmazeutischen Unternehmers wird hier ebenfalls definiert.

2.2 Arzneibuch

Das Arzneibuch ist in § 55 des Arzneimittelgesetzes (AMG) begründet. Es besteht aus dem Deutschen (DAB), dem Europäischen (EuAB) und dem Homöopathischen Arzneibuch (HAB) und ist „eine vom Bundesministerium bekannt gemachte Sammlung anerkannter pharmazeutischer Regeln über die Qualität, Prüfung und Lagerung, Abgabe und Bezeichnung von Arzneimitteln und den bei ihrer Herstellung verwendeten Stoffen". Über die Regeln des Arzneibuchs entscheiden die zuständigen Arzneibuch-Kommissionen, jedoch kann das Bundesministerium für Gesundheit aus fachlichen oder rechtlichen Gründen die Bekanntmachung ablehnen oder rückgängig machen. Die zuständigen Arzneibuch-Kommissionen sind die Deutsche und die Homöopathische Arzneibuch-Kommission mit Sitz beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in Bonn sowie die Europäische Arzneibuch-Kommission, die ihren Sitz beim Europarat in Straßburg hat.

2.3 Pharmazeutischer Unternehmer und Good Manufacturing Practices (GMP)

Wer Arzneimittel unter seinem Namen in den Verkehr bringt ist Pharmazeutischer Unternehmer (§4 (18) AMG). Entscheidend für die Eigenschaft des Pharmazeutischen Unternehmers (PU) ist demnach der Aufdruck seines Namens auf dem Arzneimittel. Für diese Unternehmer gelten die Bestimmungen der Betriebsverordnung für Pharmazeutische Unternehmer (PharmBetrV). Diese findet Anwendung auf Betriebe und Einrichtungen, die Arzneimittel oder Wirkstoffe, die Blut oder Blutzubereitungen sind, gewerbsmäßig herstellen, lagern, prüfen, verpacken, in den Verkehr bringen oder in den Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes verbringen. Sie findet auch Anwendung auf Personen, die diese Tätigkeiten berufsmäßig ausüben.

Die PharmBetrV ist auch die nationale deutsche Umsetzung der europäischen Good Manufacturing Practices (GMP) Richtlinie.

2.3.1 GMP – Gute Herstellungspraxis

Die Richtlinie 2003/94/EG zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Humanarzneimittel und für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate ist das zentrale GMP-Dokument. Hierzu sind Anhänge herausgegeben worden, die verschiedene Produktgruppen oder auch allgemeine GMP-Themen behandeln.

Anhänge über die Herstellung von
- sterilen pharmazeutischer Produkten,
- biologischen pharmazeutischen Produkten zur Anwendung beim Menschen,
- Radiopharmazeutika,
- Tierarzneimitteln, außer immunologischen Tierarzneimitteln,
- immunologischen Tierarzneimitteln,
- medizinischen Gasen,
- pflanzlichen pharmazeutischen Produkten,
- Ausgangsstoffen und Verpackungsmaterial,
- Liquida, Cremes und Salben,
- Aerosolpräparaten in Sprühflaschen mit vorgegebener Dosiervorrichtung zur Inhalation,
- pharmazeutischen Produkten unter Verwendung ionisierender Strahlen,
- klinischen Prüfpräparaten,
- Produkten aus menschlichem Blut oder Blutplasma,
- pharmazeutischen Wirkstoffen,

sowie allgemein zu den Themen
- Computergestützte Systeme,
- Qualifikation und Validierung,

- Chargenfreigabe,
- Parametrische Freigabe.

Die von der EU herausgegebenen GMP-Dokumente sind durch die Bestimmungen der Betriebsverordnung für Pharmazeutische Unternehmer in deutsches Recht umgesetzt. Insoweit erlangen auch die Anhänge verbindlichen Charakter.

2.3.2 MRA – Mutual Recognition Agreements

Diese Abkommen über die gegenseitige Anerkennung der Gleichwertigkeit von Bescheinigungen betreffen auch den pharmazeutischen Sektor. Hier sind die Abkommen mit Neuseeland, Australien, Schweiz, Japan und Kanada besonders zu erwähnen, da sie bereits praktisch wirksam sind. Der in der Vergangenheit wechselseitig geübte Inspektionsaufwand vor beabsichtigten Exporten in die oder aus den oben genannten Staaten ist nunmehr erheblich reduziert. Aufgrund der wechselseitigen Anerkennung der Inspektionen der zuständigen nationalen Behörden ist die Inspektion durch die Behörde des Importlandes entbehrlich. Möglich wurde dies unter anderem durch die Einführung vergleichbarer Qualitätssicherungssysteme in den beteiligten nationalen Inspektionssystemen. Das Abkommen mit den USA ist derzeit noch nicht wirksam. Hier haben Schwierigkeiten bei der Einhaltung des Zeitplans für die Übergangsphase insbesondere auf Seiten der USA zu derzeit nicht überbrückten Interpretationsunterschieden geführt. Im Verhältnis zu den USA bleibt es also zur Zeit bei der bislang gültigen Verfahrensweise wechselseitiger Fremdinspektionen. Über den jeweils aktuellen Stand der verschiedenen MRA informiert die Internetseite der Europäischen Arzneimittelagentur.

2.3.3 Weiteres internationales pharmazeutisches Recht

2.3.3.1 PIC – Pharmazeutische Inspections Convention

Die Pharmazeutische Inspections Convention (PIC) wurde im Oktober 1970 von der Europäischen Freihandel Vereinigung (EFTA) als „Vereinbarung über die gegenseitige Anerkennung von Kontrollen in Bezug auf die Herstellung von pharmazeutischem Produkten“ gegründet. Inhalt der Vereinbarung war im Wesentlichen die wechselseitige Anerkennung von Inspektionsergebnissen in Verbindung mit dem Arzneimittelhandel unter den Mitgliedsstaaten. Auf Verlangen der Behörde des importierenden Staates erstellte die für den Exporteur zuständige Behörde einen sog. PIC-Bericht über das zu exportierende Produkt und dessen Hersteller. Eine Fremdinspektion entfiel somit. Darüber hinaus strebten die Mitglieder nach Harmonisierung der GMP-Regeln und bemühten sich um eine vergleichbare Qualifikation ihrer Inspektoren. Die Gründungsmitglieder waren die damaligen Mitgliedsländer der EFTA: Österreich, Dänemark, Finnland, Island, Liechtenstein, Norwegen, Portugal, Schweden, die Schweiz

und das Vereinigte Königreich. Die PIC wurde später um Ungarn, Irland, Rumänien, Deutschland, Italien, Belgien, Frankreich und Australien erweitert. Für die PIC-Mitglieder, die gleichzeitig EU-Mitglieder waren, ergab sich mit zunehmender Integration innerhalb der EU das Problem, dass die PIC-Regelungen mit dem EU-Recht, insbesondere dem des Gemeinsamen Marktes unvereinbar waren. In den frühen 1990er Jahren kam daher das System der PIC praktisch zum Erliegen. Australien wurde als letztes Land im Januar 1993 in die PIC aufgenommen. Die Idee des PIC lebt in der PIC/S fort.

2.3.3.2 PIC/S und Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme

PIC/S ist die Abkürzung, die verwendet wird, um die PIC und das Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC Scheme) umfassend zu beschreiben. Das PIC/S startete im November 1995 in Verbindung mit PIC, das bereits seit 1970 existierte (s. Abschnitt 2.3.3.1). Mit der Schaffung des PIC/S wurden die Schwierigkeiten, die sich aus der Unvereinbarkeit des PIC und des EU-Binnenmarktes ergaben, überwunden. Das PIC/S stellt im Vergleich zur PIC einen deutlich weniger formalen und flexibleren Ansatz dar, um gleichwohl die Ziele der PIC weiter zu verfolgen. Der Zweck von PIC/S ist die Bildung eines Netzwerkes zwischen den teilnehmenden Behörden, Nachrichten- und Erfahrungsaustausch auf dem Gebiet von GMP und gegenseitiges Training der GMP-Inspektoren.

2.4 Arzneiformen im Überblick

Guido Radtke

2.4.1 Aufbau und Funktion

Wie in Abbildung 2.4.1 dargestellt, besteht eine Arzneiform nicht nur aus einem oder mehreren Arzneistoffen, sondern auch aus üblicherweise einem bis mehreren Hilfsstoffen. Verständlich wird dies, wenn man bedenkt, dass die Menge des zu verabreichenden Arzneistoffs oder seine physikalisch-chemischen Eigenschaften in der Regel die Herstellung einer Arzneiform per se nicht erlau-

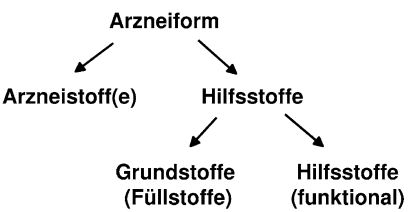


Abb. 2.4.1 Allgemeiner Aufbau von Arzneiformen.

ben. Im Normalfall müssen ein oder mehrere Hilfsstoffe hinzugefügt werden, um eine Arzneiform zu erhalten, die einerseits in adäquater Qualität hergestellt und andererseits in patientenfreundlicher und den pharmakologischen Ansprüchen entsprechender Weise appliziert werden kann. Am Beispiel der am häufigsten applizierten Arzneiform, der Tablette, sei dies kurz erläutert: Runde Tabletten, die einen Durchmesser kleiner als 6 mm aufweisen, sind aufgrund ihrer geringen Größe insbesondere für alte Menschen ein Problem. Sind Tabletten größer als 9 mm im Durchmesser, muss andererseits bereits mit Schwierigkeiten beim Schlucken gerechnet werden. Welche Tablettengröße vom Patienten noch toleriert wird, hängt sehr stark von ethnischen Faktoren ab. Während vom amerikanischen Bürger 9 mm-Tabletten noch als verhältnismäßig klein angesehen werden, stellen sie für Japaner bereits die obere Grenze des „Schluckbaren" dar. Typischerweise bewegt sich das übliche Tablettengewicht im Bereich von 100–300 mg. Die Dosis des zu verabreichenden Arzneistoffs kann jedoch von wenigen Mikrogramm bis zu mehreren hundert Milligramm variieren. Im ersten Fall müssen sog. Füllstoffe bzw. Grundstoffe hinzugefügt werden, damit eine für den Patienten sicht- und (er)greifbare Tablette entsteht. Sollen mehrere (hundert) Milligramm Arzneistoff auf einmal verabreicht werden, muss die Formulierung oftmals speziell ausgewählte Hilfsstoffe enthalten, die zum Beispiel das Fließverhalten oder die Komprimierbarkeit des Arzneistoffs verbessern. Soll der Wirkstoff nicht auf einmal sondern kontrolliert über einen längeren Zeitraum aus der Arzneiform freigesetzt werden, so sind weitere, zum Beispiel retardierend wirkende Hilfsstoffe erforderlich.

Arzneiformen sind im Allgemeinen Mehrstoffsysteme, die fast ausschließlich aus mehr als einer Phase bestehen. Man bezeichnet sie daher als disperse Systeme, wobei die innere Phase (disperse Phase, Dispersum) in der äußeren Phase (Dispersionsmittel, Dispergens) mehr oder weniger fein verteilt ist. Sowohl die disperse Phase als auch die dispergierte Phase können fest, flüssig oder gasförmig sein (siehe Tabelle 2.4.1). Am Beispiel der Tablette kann man im Idealfall von einer gasförmigen, dispersen, inneren Phase und einer festen, äußeren Phase sprechen.

Tabelle 2.4.1 Arzneiformen als disperse Systeme.

Aggregatzustand von		Arzneiform
Dispersum	**Dispergens**	
Flüssig	gasförmig	Aerosol, Inhalat
Fest	gasförmig	Pulver, Puder, Aerosol
Gasförmig	flüssig	Schaum
Flüssig	flüssig	Emulsion
Gasförmig	fest	Tabletten
Flüssig	fest	Emulsionssuppositorien
Fest	fest	Suspensionssuppositorien

2.4.2 Einteilung der Arzneiformen

Arzneiformen können auf zwei verschiedene Weisen unterteilt werden: erstens nach ihrer Funktion und zweitens nach dem Aggregatzustand der äußeren Phase. In der Literatur hat sich die Einteilung nach dem Aggregatzustand bewährt. Es wird dabei zwischen festen, flüssigen, halbfesten und gasförmigen Arzneiformen unterschieden.

2.4.2.1 Feste Arzneiformen

Unter dem Überbegriff feste Arzneiformen wird eine recht heterogene Gruppe von Arzneiformen zusammengefasst. Feste Arzneiformen stellen die bedeutsamste Gruppe der Arzneiformen dar. Tabletten, Kapseln, Pulver, Puder, Granulate und Pellets werden üblicherweise zu den festen Arzneiformen gezählt. Die Mehrzahl von ihnen dient zur oralen Applikation. Als wichtigste Vertreter sind die Tabletten und Kapseln zu nennen, wobei die Tablette mit einem Anteil von ca. 70% die mit Abstand wichtigste aller Arzneiformen ist. Tabletten werden gemäß europäischem Arzneibuch in Kategorien unterteilt. Neben den „normalen" Tabletten (klein, weiß, rund) wird demnach auch zwischen überzogenen, Brause-, Kau- und Tabletten mit modifizierter Wirkstofffreisetzung unterschieden. Obwohl fast ausschließlich oral eingenommen, gibt es auch alternative Applikationsrouten für Tabletten, wie zum Beispiel die vaginale Applikation von Vaginaltabletten oder die parenterale Applikation von Implantationstabletten oder Injektionstabletten. In der Zahnheilkunde weit verbreitet sind sog. Dental-Kegel. Eine Übersicht über die verschiedenen Formen gibt Tabelle 2.4.2. Weit weniger gebräuchlich als Tabletten sind Pulver und Puder, die in erster Linie kutan (auf der Haut) appliziert werden. Pulver erfahren darüber hinaus in Anbetracht der FCKW-Problematik eine Art Renaissance: Auf der Suche nach umweltverträglichen Alternativen zu den üblichen Druckgaspackungen werden Pulver zunehmend in treibgasfreien Pulverinhalatoren eingesetzt. Granulate und Pellets (in der Regel sphäronisierte Granulate) werden hauptsächlich nach Abfüllung in Kapseln verwendet. Sie besitzen heute mehr den Status eines Zwischenprodukts als einer Arzneiform.

Für die klare Dominanz der Tabletten unter den Arzneiformen gibt es im Wesentlichen zwei Gründe: einerseits ziehen Patienten Arzneiformen, die sie schlucken können, anderen Formen eindeutig vor, andererseits haben Tabletten den Vorteil, dass sie sehr kostengünstig hergestellt werden können. Ganz entscheidend zur heutigen hohen Patientenakzeptanz der Tabletten haben auch Filmüberzüge beigetragen, mit denen diese zu Filmtabletten überzogen werden. Das Schlucken insbesondere von größeren Tabletten wird dadurch erheblich erleichtert. In den letzten Jahren verdrängte die Filmtablette die klassische Form der überzogenen Tablette, das Dragee, immer mehr. Lediglich in zwei Fällen lässt sich das Dragee bis heute nicht durch Filmtabletten ersetzen: Zur Kaschierung von unangenehmem Geruch oder Geschmack des arzneilich wirksamen

Tabelle 2.4.2 Systematik der Tabletten.

Ort der Resorption/Wirkung	Bezeichnung
Magen-Darm-Trakt	„normale“ Tabletten überzogene Tabletten Brausetabletten Kautabletten Tabletten mit modifizierter Wirkstofffreisetzung Matrixtabletten
Mundhöhle/Rachenraum	Buccaltabletten Lutschtabletten Sublingualtabletten Pastillen
Gefäße, Muskeln, Unterhautgewebe	Implantationstabletten Injektionstabletten
Körperoberflächen bzw. -höhlen	Augentabletten, Dentalkegel Lösungstabletten Vaginaltabletten Urethraltabletten

Bestandteils (zum Beispiel Dragees mit Baldrian- oder Knoblauchextrakt) und zur Stabilisierung von empfindlichen Arzneistoffen (zum Beispiel Hormone in Anti-Baby „Pillen“). Überschreitet die Größe der (Film-) Tablette oder des Dragees einen kritischen Wert, so nimmt die Akzeptanz beim Patienten drastisch ab. Bevorzugt werden dann Hart- oder Weichkapseln, die sich aufgrund ihrer glatten und weichen Oberfläche wesentlich leichter schlucken lassen als Tabletten.

Das Hüllmaterial von Kapseln besteht traditionell aus Gelatine. In jüngster Zeit werden im Zuge der BSE-Problematik auch pflanzliche Hüllmaterialien, wie zum Beispiel Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) oder Stärkederivate eingesetzt. Gegenüber Tabletten haben Kapseln den weiteren Vorteil, dass auch flüssige oder halbfeste Füllgüter zu einer festen, einfach einzunehmenden Arzneiform verarbeitet werden können. Demgegenüber steht ihre aufwändige Herstellung. Sowohl für die Herstellung der Hartkapselhüllen als auch für die Herstellung von Weichgelatinekapseln sind besondere Technologien und ein spezielles Know-how erforderlich. Typischerweise bezieht der pharmazeutische Produzent leere Hartkapseln von spezialisierten Kapselherstellern oder lässt Weichkapseln im Lohnauftrag von Dritten fertigen. Das macht Kapseln im Vergleich zu Tabletten erheblich teuerer und somit nicht zur bevorzugten Arzneiform. Als Beispiel für feste Arzneiformen ist in Tabelle 2.4.3 die Zusammensetzung einer einfachen schnellzerfallenden Filmtablette aufgeführt.

Tabelle 2.4.3 Formulierungsbeispiel für eine einfache, schnell zerfallende Filmtablette Durchmesser: 7 mm; Gewicht: 128 mg.

	Bestandteil	Menge (mg)	Funktion
Tablettenkern	Wirkstoff	20,00	Arzneistoff
	Lactose	68,50	Füllstoff (Grundstoff)
	Mikrokristalline Cellulose	35,00	Bindemittel
	Na-Carboxymethylcellulose	1,00	Zerfallshilfsmittel
	Mg-Stearat	0,50	Formentrennmittel
Filmüberzug	Titandioxid	0,60	Weißpigment
	Eisenoxid, rot	0,05	Farbpigment
	Talkum	0,50	Gleitmittel
	Hydroxypropylmethylcellulose	1,85	Filmbildner

Weitere Arzneiformen, die entweder den festen oder den halbfesten Formen zugeteilt werden, sind Suppositorien oder Globuli zur rektalen oder vaginalen Applikation. Ihre oft auch durchgeführte Zuordnung zu den halbfesten Formen wird verständlich, wenn man bedenkt, dass früher ausschließlich Suppositorien hergestellt wurden, die bei Körpertemperatur schmolzen, also nach ihrer Applikation im halbfesten Zustand vorlagen. Füllstoffe für Suppositorien bzw. Globuli werden auch Grundlagen genannt. Prinzipiell können diese in zwei Gruppen unterteilt werden. Grundlagen der ersten Gruppe geben den Arzneistoff frei, indem sie bei Körpertemperatur schmelzen. Die anderen Grundlagen lösen sich in Körperflüssigkeiten auf. Suppositorien beider Gruppen werden hergestellt, indem in die geschmolzene Grundlage vorgelegt, und der oder die Arznei- und Hilfsstoff(e) darin gelöst, suspendiert oder emulgiert werden. Lange Zeit galt Kakaobutter als Grundlage der Wahl für Suppositorien. Kakaobutter besteht im Wesentlichen aus Triglyceriden der Stearin-, Öl- und Palmitinsäure, die in unterschiedlichen Modifikationen ohne nennenswerte Volumenkontraktion kristallisieren. Die Herstellung von Suppositorien mit Kakaobutter muss daher nach dem sog. Cremeschmelzverfahren erfolgen, das großes Geschick und viel Erfahrung erfordert. Aufgrund seiner besseren Eignung für industrielle Herstellungsverfahren hat sich heute Hartfett als Suppositoriengrundlage gegenüber Kakaobutter weitgehend durchgesetzt. Hartfett ist ein halbsynthetisches Gemisch aus Mono-, Di- und Triglyceriden von gesättigten Fettsäuren. Es gibt mittlerweile eine Vielzahl von Hartfett-Typen, die auf die unterschiedlichsten Erfordernisse der Arzneistoffe abgestimmt verwendet werden können. Sich auflösende Suppositorien bestehen hauptsächlich aus Polyethylenglykolen wie zum Beispiel PEG 6000. Globuli oder Vaginalsuppositorien bestehen aus einer Glycerin-Gelatine Grundlage, die als transparentes, festes Gel angesehen werden kann.

Im Allgemeinen erfreuen sich Suppositorien und Globuli keiner besonderen Beliebtheit beim Patienten. Am eindrucksvollsten wird dies im englischsprachigen Raum durch die Beschreibung der rektalen Applikation als „shocking way of application“ illustriert. Auch aus herstelltechnischer Sicht sind diese Arznei-

formen prinzipiell eher problematisch. Insbesondere im Hinblick auf die Stabilität sind sie den klassischen festen Formen deutlich unterlegen. Obwohl die Bedeutung von Suppositorien und Globuli aus den genannten Gründen vergleichsweise gering ist, bieten sie doch in bestimmten Fällen eine wertvolle, wenn nicht einzige Alternative zu anderen Arzneiformen. So können mit Hilfe von Suppositorien unter Umständen ausgeprägte First Pass Effekte (hoher Bioverfügbarkeitsverlust durch Abbau des Wirkstoffes bei der Passage durch die Darmwand oder bei der ersten Leberpassage) vermieden werden. Des Weiteren stellen Suppositorien eine wichtige Arzneiform zur Arzneimitteltherapie bei Kleinkindern und Säuglingen dar.

2.4.2.2 **Flüssige Arzneiformen**

Flüssige Arzneiformen sind im Wesentlichen Lösungen oder (grob-)disperse Systeme wie Emulsionen oder Suspensionen. Sie kommen in Form von Säften in der Pädiatrie oder als Infusions- beziehungsweise Injektionszubereitungen hauptsächlich im Rahmen der stationären Behandlung im Krankenhaus zur Anwendung. Im Verlauf der Entwicklung eines Arzneimittels werden flüssige Formen oft auch als Versuchsformulierungen für tierkinetische Untersuchungen oder zur Bestimmung der absoluten Bioverfügbarkeit am Menschen benötigt. Typische, oral anzuwendende flüssige Arzneiformen sind Säfte, Tropfen, Tinkturen, Extrakte oder auch Elixiere. Parenteral verabreicht werden zum Beispiel Infusionslösungen oder Lösungen, Emulsionen beziehungsweise Suspensionen zur intramuskulären oder subkutanen Applikation. Weitere Beispiele für typische flüssige Arzneiformen sind Augentropfen, Nasen- und Ohrentropfen, die aus wässrigen oder öligen, echten (d. h. molekulardispersen) Lösungen oder grobdispersen Systemen (zum Beispiel Suspensionsaugentropfen, Emulsionsohrentropfen) bestehen. Flüssige Arzneiformen können auch zur Inhalation eingesetzt werden.

Allgemeingültige Aussagen über die typische Zusammensetzung von flüssigen Arzneiformen lassen sich nur schwer machen. Im Vordergrund stehen insbesondere bei großvolumig und/oder parenteral zu verabreichenden Flüssigkeiten die Hilfsstoffe, die eine Anpassung der Formulierungseigenschaften an die physiologischen Bedingungen ermöglichen. Bei oral einzunehmenden Flüssigkeiten spielt zum Beispiel der Geschmack eine vordergründige Rolle. Neben dem eigentlichen Dispersionsmittel enthalten flüssige Arzneiformen u. a. oftmals pH-Wert-Regulatoren wie zum Beispiel physiologisch verträgliche Säuren (z. B. Citronensäure, Weinsäure), Basen oder ggf. Puffersysteme (z. B. Citrat-Puffer), Isotonisierungsmittel (z. B. NaCl, Glucose), Konservierungsstoffe (zum Beispiel Parahydroxybenzoesäure- (PHB-)Ester, Sorbinsäure), Verdickungs- (zum Beispiel Celluloseether) und gegebenenfalls Aromatisierungsmittel.

Obwohl nicht parenteral verabreicht, unterliegen Augentropfen aufgrund der Empfindlichkeit des menschlichen Auges gegenüber Reizungen aller Art (Fremdkörper, Bakterien, unphysiologischer pH-Wert, unphysiologischer osmotischer Druck) einem sehr hohen Qualitätsstandard. Hergestellt werden sie im

Tabelle 2.4.4 Formulierungsbeispiel für eine künstliche Tränenflüssigkeit.

Bestandteil	Menge (g)	Funktion
Natriumchlorid	0,9	Isotonisierungsmittel
Methylcellulose für Augentropfen	0,5	Viskosierungsmittel
Chlorhexidinacetat	0,01	Konservierungsmittel
Wasser für Injektionszwecke	ad 100,0	Lösemittel

Prinzip unter den gleichen Bedingungen wie Parenteralia. In Tabelle 2.4.4 ist als Beispiel die Zusammensetzung von Augentropfen aufgeführt, die als künstliche Tränenflüssigkeit eingesetzt werden.

2.4.2.3 **Halbfeste Arzneiformen**

Allen halbfesten Arzneiformen gemein ist, dass sie im Gegensatz zu flüssigen Arzneiformen erst bei hohen Schergefällen fließen, aber (noch) bei Raumtemperatur „streichfähig" sind. In der Regel zeigen diese Formen nicht-Newtonsches Fließverhalten und reagieren häufig auf Druck viskoelastisch. Halbfeste Arzneiformen stellen oftmals sehr komplizierte kolloidchemische Systeme dar, deren Aufbau in vielen Fällen bis heute nicht eindeutig geklärt ist. Es ist daher verständlich, dass halbfeste Arzneiformen nicht selten unklar definiert sind, und Begriffe im Zusammenhang mit diesen Formen nicht immer konsequent verwendet werden. In der jüngsten Vergangenheit wurde vielfach der Versuch unternommen, eine sinnvolle Klassifizierung der halbfesten Arzneiformen vorzunehmen. Aufgrund von zum Teil widersprüchlichen Theorien verschiedener Autoren vermitteln diese Klassifizierungen zuweilen den Eindruck einer gewissen Willkürlichkeit. In Abbildung 2.4.2 ist die Einteilung halbfesten Zubereitungen zur kutanen Anwendung nach

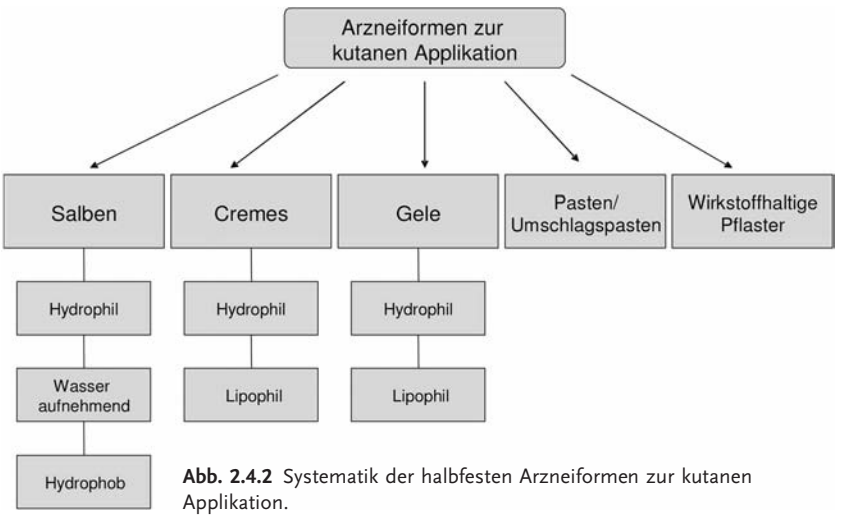


Abb. 2.4.2 Systematik der halbfesten Arzneiformen zur kutanen Applikation.

dem Europäischen Arzneibuch zusammengestellt. Danach wird zwischen Salben, Cremes, Gelen, Pasten, Umschlagpasten und medizinischen Pflastern unterschieden.

Salben bestehen nach dem Europäischen Arzneibuch aus einer einphasigen Grundlage, in der feste oder flüssige Substanzen dispergiert sein können. *Cremes* werden demgegenüber als mehrphasige Zubereitungen verstanden, die aus einer lipophilen und einer wässrigen Phase bestehen. Sie stellen Emulsionen vom Typ W/O (Wasser dispergiert in äußerer Ölphase) oder O/W (Öl dispergiert in äußerer Wasserphase) dar. *Gele* wiederum bestehen aus gelierten Flüssigkeiten, wobei diese mit Hilfe von Quellmitteln hergestellt werden. Bei allen drei Formen wird zwischen lipophilen (fettliebenden, wasserabweisenden) und hydrophilen (wasserliebenden, mit Wasser mischbaren) Varianten unterschieden. Als lipophile Grundlagen werden typischerweise Paraffin, pflanzliche Öle (zum Beispiel Erdnussöl, Leinsamenöl, etc.), Wachse (zum Beispiel Bienenwachs), synthetische Glyceride (zum Beispiel Neutralöl) oder flüssige Polyalkylsiloxane (Siliconöl) verwendet. Als hydrophile Grundlagen kommen in erster Linie Wasser und Polyethylenglykole unterschiedlicher Kettenlänge zum Einsatz. Enthält eine lipophile Grundlage zusätzlich einen oder mehrere Emulgatoren, so spricht man von wasseraufnehmenden Salben. In Abhängigkeit vom Typ des Emulgators (W/O wie zum Beispiel Wollwachsalkohole oder Sorbitanester beziehungsweise O/W wie zum Beispiel sulfatierte Fettalkohole oder Polysorbate) kann aus diesen Salben unter Zugabe von Wasser eine Creme entstehen. Typische Quellmittel für lipophile (Oleo-) Gele sind Polyethylen und kolloidales Siliciumdioxid, für hydrophile Gele Cellulosederivate oder Polyacrylate. *Pasten* unterscheiden sich von den anderen halbfesten Zubreitungen in erster Linie durch den erhöhten Feststoffanteil. Sie sind die typischen Vertreter von Suspensionssalben. In Tabelle 2.4.5 sind Beispiele für Formulierungen zur kutanen Applikation aufgeführt.

Welche halbfeste kutane Arzneiform zum Einsatz kommt, hängt vom Hauttyp des Patienten und von der Art und Schwere der Erkrankung ab. Generell kann man sagen, dass bei akuten Erkrankungen eher hydrophile Zubereitungen, bei chronischen Erkrankungen eher lipophile Grundlagen eingesetzt werden. Während Umschlagpasten besonders in der volkstümlichen Medizin schon eine lange Tradition haben, sind unter wirkstoffhaltigen Pflastern auch hochinnovative Zubereitungen, wie zum Beispiel transdermale therapeutische Systeme zu verstehen. Die kutane Applikation von Salben, Cremes oder Gelen stellt oftmals die einzige Möglichkeit dar, um Hautkrankheiten oder Hautschädigungen gezielt zu behandeln, ohne den Gesamtorganismus unnötig zu belasten.

Tabelle 2.4.5 Beispiele für Formulierungen zur kutanen Applikation.

Bestandteil	Menge	Funktion
Wasseraufnehmende Salbe		
Emulgierender Cetylstearylalkohol	30 T	Emulgator (O/W)
Dickflüssiges Paraffin	35 T	lipophile Grundlage
Weißes Vaselin	35 T	
Hydrophile Creme		
Emulgierender Cetylstearylalkohol	9,0 T	Emulgator (O/W)
Dickflüssiges Paraffin	10,5 T	(innere) Öl-Phase
Weißes Vaselin	10,5 T	
Wasser	70,0T	(äußere) wässrige Phase
Hydrophiles Gel		
Polyacrylsäure	0,5 T	Gelbildner (Quellmittel)
Natriumhydroxid-Lsg. 5%	1,0 T	Neutralisationsmittel
Isopropylalkohol	25,0 T	Dispersionsmittel
Wasser	73,5 T	
Paste		
Zinkoxid	25 T	Feststoffe(Arzneistoffe)
Weizenstärke	25 T	
Weißes Vaselin	50 T	Lipophile Grundlage

2.4.2.4 **Aerosole, gasförmige Darreichungsformen**

Unter dem Begriff Aerosol versteht man in Gas dispergierte Flüssigkeiten oder Feststoffe, wobei sich die Tröpfchen- beziehungsweise Teilchengröße der dispergierten Phase im kolloidalen Bereich, also zwischen 1 nm und 1 µm bewegt. Man kann Aerosole durch Versprühen von Flüssigkeiten oder Zerstäuben von Feststoffen erzeugen. In der Literatur findet man eine Klassifizierung in Nebelaerosole (flüssig/gasförmig) und Staubaerosole (fest/gasförmig). Eine weitere Einteilungsmöglichkeit ergibt sich durch die Größe der dispergierten Teilchen (Tabelle 2.4.6).

Aerosole im engeren Sinne besitzen einen Teilchendurchmesser von ca. 8–25 µm. Die vor allem in der Kosmetikindustrie weit verbreitenden Sprays erzeugen Teilchen in der Größenordnung von ca. 250–1000 µm und sind daher keine wirklichen Aerosole. Selbst für den Laien ist die Unterscheidung eines echten Aerosols von einem Spray sehr leicht möglich: der Sprühnebel eines Sprays sinkt nach dem Versprühen zu Boden und hinterlässt beim Aufprall auf die besprühte Fläche in der Regel einen nassen Film. Die Teilchen eines echten Aerosols hingegen schweben und sind so stabil, dass sie beim Aufprall auf einen Widerstand nicht zerplatzen. Der Sprühstrahl eines echten Aerosols wird daher beim Versprühen auf die Haut oder Schleimhaut trocken, der eines Sprays als nass empfunden. Der hohe Dispersitätsgrad, der zur Erzeugung eines echten Aerosols benötigt wird, ist nur unter bestimmten Voraussetzungen

Tabelle 2.4.6 Einteilung der Aerosole.

Aerosol-Typ	Teilchendurchmesser (µm)	Bewegung in der Luft	Verhalten beim Aufprall
Molekular-Aerosol	0,01–0,1	steigen	stabil
Kolloid-Aerosol	0,1–5	schweben	stabil
„Aerosol“	8–25	schweben	stabil
Spray	250–1000	sinken	zerplatzen

zu erreichen. Eine Technik zur Erzeugung von besonders feinen (echten) Aerosolen zur Inhalation war bereits im Altertum bekannt. Sie besteht im Erhitzen von ätherische Öle enthaltenden Pflanzenbestandteilen in Wasser. Nach dem gleichen Prinzip arbeiten noch heute Wasserdampfvernebler, wie sie in klinischen Inhalatoren verwendet werden. Für die Anwendung durch den Patienten stehen seit längerem sog. Druckgaspackungen zur Verfügung. Sehr weit verbreitet in der Therapie von Bronchialasthma sind die Dosieraerosole. Sie bestehen aus einem Druckbehälter und einem speziellen Ventil, das mittels Dosierkammer jeweils nur eine bestimmte Menge des Inhaltes des Druckbehälters zur Applikation freigibt. Um mit Dosieraerosolen echte Aerosole erzeugen zu können, muss der Treibgasanteil in der Zubereitung ca. 95% betragen. Wird beispielsweise zur Lösung des Wirkstoffes im Treibgas ein Cosolvens (z. B. Ethanol) benötigt, was nach Ersatz der FCKWs durch nichtchlorierte Kohlenwasserstoffe verstärkt der Fall ist, entstehen Zweiphasen oder Dreiphasensysteme. Diese lassen in der Regel nur einen geringeren Treibgasanteil zu, der kein echtes Aerosol erzeugt. Um die Bronchien und Lungenbläschen als Wirkort erreichen zu können, müssen die Sprühnebel der Druckgaspackungen allerdings Teilchen enthalten, die nur wenige Mikrometer groß sind. Diese und andere Probleme haben in den letzten Jahren zu einem Trend in Richtung treibmittelfreier Zubereitungen wie Pulverinhalatoren oder speziellen Lösungszerstäubern geführt. Pulverinhalatoren gibt es mittlerweile in den unterschiedlichsten Ausführungen. Lösungszerstäuber stellen hingegen noch echte Innovationen auf dem Pharmamarkt dar.

2.4.2.5 **Retard- und Depotarzneiformen**

Arzneiformen können den Wirkstoff grundsätzlich schnell und unkontrolliert (Immediate Release-, IR-Formen) oder kontrolliert (Controlled Release-, CR-Formen) freigeben. Kontrolliert freigebende Arzneiformen sind recht uneinheitlich definiert. Prinzipiell kann man zwischen verzögerter (Delayed Release) und hinhaltender Freigabe (Prolonged Release, Sustained Release) unterscheiden. Insbesondere bei den oral zu applizierenden Arzneiformen versteht man unter verzögerter Freigabe ausschließlich magensaftresistent überzogene Arzneiformen. Der Wirkstoff wird dabei erst im Darm freigegeben. Als Gründe für einen magensaftresistenten Überzug sind Instabilität des Wirkstoffes im Magensaft (zum Beispiel Peptide) sowie lokale Reizung des Magens durch den Wirkstoff

(zum Beispiel nichtsteroidale Antirheumatika) zu nennen. Arzneiformen mit hinhaltender Freigabe des Wirkstoffes werden auch als *Retardformen* bezeichnet. Sie bieten einerseits den Vorteil, dass sie weniger häufig eingenommen werden müssen (im günstigsten Fall einmal täglich), und damit einer erhöhten Akzeptanz durch den Patienten; und andererseits die Möglichkeit, das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen durch Vermeidung von Konzentrationsspitzen im Verlauf der Blutplasmaspiegel zu reduzieren. Den Vorteilen stehen eine wesentlich aufwändigere Entwicklung und oftmals auch eine kostenintensive Herstellung dieser Arzneiformen gegenüber. Bei Einmal-täglich-Präparaten muss darüber hinaus der Wirkstoff die Fähigkeit besitzen, aus dem Innern des Dickdarms in das Blut zu gelangen. Diese Bioverfügbarkeit aus dem Dickdarm ist jedoch nur bei einigen Wirkstoffen gegeben. Typische Retardierungsprinzipien sind Diffusionshemmung durch Membranen (umhüllte Arzneiformen) oder durch Einbettung (Matrixsysteme) sowie Retardierung durch quellungs- oder bioerosionskontrollierte Freigabe des Wirkstoffes. In Ausnahmefällen kann die Freigabekontrolle auch durch Komplexbildung oder Bindung an Ionenaustauscher (Resinate) erfolgen.

2.4.2.6 **Neue therapeutische Systeme**

Während herkömmliche Retard-Arzneiformen zwar eine Verlangsamung der Wirkstofffreigabe bewirken, so sind sie in der Regel nicht in der Lage, eine wirklich kontrollierte, also vorausberechenbare, konstante Wirkstofffreigabe und somit konstante Plasmaspiegel des in den Körper aufgenommenen Arzneistoffes zu gewährleisten. Dies hat zur Entwicklung von therapeutischen Systemen geführt. Ein typisches Beispiel für ein orales therapeutisches System ist das OROS-System (Orales Osmotisches Therapeutisches System), das die Freigabe des Arzneistoffes durch kontrolliert freiwerdende osmotische Energie steuert. Arzneistoffhaltige Pflaster sind unter dem Begriff „transdermale therapeutische Systeme“ bereits seit einiger Zeit auf dem Markt. Sie setzen den Arzneistoff matrix- oder membrankontrolliert frei. Eine wesentliche Voraussetzung für die Eignung der transdermalen Applikation ist, dass der Wirkstoff durch die Haut aufgenommen werden kann und bereits in geringer Konzentration im Körper wirksam ist. Typische Beispiele für transdermale therapeutische Systeme sind Nitroglycerin-, Scopolamin- oder Östrogen-Pflaster unterschiedlicher Hersteller.

2.5 Pharmazeutische Entwicklung

2.5.1 **Neuer Arzneistoff oder Generikum?**

Je nachdem ob die zu entwickelnde Arzneiform einen NCE (New Chemical Entity = neuer Wirkstoff aus der chemischen Forschung), einen NBE (New Biological Entity = neuer Wirkstoff aus der biologischen Forschung) oder einen bereits auf dem Markt etablierten Arzneistoff enthalten soll, nimmt die pharma-

zeutische Entwicklung einen ganz unterschiedlichen Verlauf. Sowohl die Art als auch der Umfang der Entwicklungsarbeiten werden ganz entscheidend durch den Innovationsgrad des Wirkstoffes beeinflusst. Die Entwicklung von Arzneiformen mit NCEs oder NBEs bedeutet in der Regel, dass wesentlich mehr Vorarbeit vor dem eigentlichen Start der Formulierungsentwicklung geleistet werden muss, da die Wirkstoffe in ihren Eigenschaften noch weitgehend unbekannt sind. Erst nach ausführlicher Charakterisierung der relevanten Wirkstoffeigenschaften kann die Formulierungsentwicklung beginnen. Erschwerend wirkt dabei, dass sich die Eigenschaften der Wirkstoffe im Laufe der chemischen Entwicklung, die typischerweise mehr oder weniger parallel zur pharmazeutischen Entwicklung verläuft, häufig noch signifikant verändern. Manchmal muss zum Beispiel durch Auftreten von neuen Kristallmodifikationen im Rahmen des chemischen Scaling-up das Formulierungskonzept angepasst, in einigen Fällen sogar grundsätzlich neu durchdacht werden.

Die Entwicklung von Arzneiformen mit echten NCEs oder NBEs hat sich in den letzten Jahren immer mehr auf die großen, international tätigen Pharmafirmen konzentriert. Der Wert der Arzneiformen, die von international tätigen Pharmafirmen entwickelt werden, wird im Wesentlichen durch das medizinische Innovationspotenzial des Wirkstoffes und durch die Zeit bis zu seiner Markteinführung bestimmt. Eine Wertsteigerung durch Entwicklung eines ausgefeilten, galenischen Prinzips ist hier eher von untergeordneter Bedeutung. In der Regel ist Schnelligkeit das primäre Ziel der pharmazeutischen Entwicklung im großindustriellen Umfeld. Da schnellfreisetzende Arzneiformen sich prinzipiell schneller entwickeln lassen als aufwändigere Formulierungen, die zum Beispiel den Wirkstoff über einen längeren Zeitraum kontrolliert im Körper abgeben, wird für bei der Einführung eines neuen Produkts vermehrt auf solche einfachen Formulierungen gesetzt. Kontrolliert freisetzende Arzneiformen werden gegebenenfalls nachfolgend im Rahmen des so genannten Life Cycle Managements entwickelt.

Befindet sich der Wirkstoff bereits auf dem Markt, definiert in der Regel das galenische Prinzip den Innovationsgrad des neuen Arzneimittels. In den vergangenen Jahren haben sich kleinere Pharmafirmen darauf spezialisiert, die Formulierung des Erstherstellers zu kopieren und in einem verkürzten Zulassungsverfahren als „Me-too-Präparat“ auf den Markt zu bringen. Um hier einen Wettbewerbsvorteil gegenüber dem Ersthersteller zu erlangen, musste lediglich der Verkaufspreis des „Generikums“ niedriger angesetzt werden. Aufgrund der nicht zu leistenden Forschungsaufwendungen und weitaus geringeren Entwicklungskosten war dies offensichtlich relativ problemlos möglich. Mittlerweile gibt es zahlreiche Generikahersteller, unter denen ein erbitterter Preiskampf herrscht. Zudem sind die Ersthersteller dazu übergegangen, mittels vielfältiger Strategien die Entwicklung von Me-too-Präparaten aus wirtschaftlicher Sicht uninteressanter zu machen. Besonders in den letzten Jahren hat dies zur Entwicklung von so genannten „Supergenerics“ geführt. Supergenerics enthalten zwar den gleichen Wirkstoff wie herkömmliche Generika, jedoch liegt ihnen ein anderes, dem Originalpräparat überlegenes, galenisches Prinzip zu Grunde. Über-

legenheit kann zum Beispiel durch ein patientenfreundlicheres oder medizinisch verbessertes Formulierungskonzept erreicht werden. Die Entwicklung von Supergenerics eröffnet ganz neue Perspektiven für Generikahersteller, birgt aber auch gleichzeitig erhöhte finanzielle Risiken durch kosten- und zeitintensivere Entwicklungsarbeiten. Für den Galeniker dürfte die Entwicklung von Supergenerics in der heutigen Zeit eines der spannendsten Tätigkeitsfelder darstellen.

2.5.2 Charakterisierung des Wirkstoffs

Am Anfang einer jeden pharmazeutischen Entwicklung steht die Charakterisierung des Wirkstoffs. Die Galeniker interessiert hierbei insbesondere die physikochemischen und biopharmazeutischen Eigenschaften des potenziellen Arzneistoffs. Darüber hinaus ist in jüngster Vergangenheit die Relevanz sicherheitstechnischer (toxikologischer) Fragen mehr und mehr in das Bewusstsein der forschenden Pharmaindustrie gerückt. Die Liste der Merkmale, die im Rahmen der Charakterisierung von potenziellen Entwicklungskandidaten überprüft werden, ist lang. Erfahrungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass sich Versäumnisse bei der Charakterisierung eines potenziellen Wirkstoffs nach Aufnahme der Entwicklungstätigkeiten bitter rächen können. Wichtige Kriterien, die heute standardmäßig geprüft werden, sind unter anderen die Löslichkeit in wässrigen und lipophilen Medien, die Permeabilität (Caco 2 Zellen, Verteilungskoeffizient Octanol/Wasser), die Stabilität als Feststoff und in Lösung sowie in Mischung mit Hilfsstoffen (Kompatibilität), die Hygroskopizität, die Kristallinität, die Polymorphie, die Vermahlbarkeit, die orale Bioverfügbarkeit im Tierversuch sowie Richtwerte zur Toxizität und Handhabungssicherheit. Viele Versuche wurden unternommen allgemeingültige Regeln aufzustellen, die es erlauben, potenzielle Arzneistoffe nach ihren Eigenschaften zu klassifizieren. Die Bemühungen verfolgen allesamt das Ziel, möglichst frühzeitig verlässliche Prognosen über den zu erwartenden Entwicklungsaufwand beziehungsweise die Problematik einer Substanz hinsichtlich ihrer späteren Anwendung am Menschen zu treffen.

Das Biopharmaceutical Classification System (BCS) teilt potenzielle Arzneistoffe je nach Löslichkeits- und Permeabilitätseigenschaften in vier Klassen ein (Tabelle 2.5.1). Vereinfacht betrachtet nimmt aus Sicht des BCS die Problematik einer Substanz von Klasse 1 bis Klasse 4 zu. Während bei Stoffen der Klasse 1 für den pharmazeutischen Entwickler in der Regel „nur“ herstelltechnische Fragestellungen (zum Beispiel homogener Gehalt, robustes Herstellverfahren) und gegebenenfalls Stabilitätsaspekte (zum Beispiel Kompatibilität mit Hilfsstoffen) beachtet werden müssen, stellen Substanzen der Klasse 2 oftmals echte Herausforderungen für die Formulierungsentwicklung dar. Die geringe Löslichkeit, beziehungsweise die sehr langsame Lösungsgeschwindigkeit einer Substanz der Klasse 2 können durch geschickte Galenik sehr wirkungsvoll verbessert werden. Häufig ist eine erhöhte Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit schon durch die Erhöhung des Dispersitätsgrades des Wirkstoffes in der Formulierung zu er-

Tabelle 2.5.1 Das Biopharmazeutische Klassifizierungssystem (BCS).

Klasse	Löslichkeit	Permeabilität	Absorption im Menschen
I	hoch	hoch	weitgehend unabhängig von der Freisetzungsrate aus der Arzneiform, wird durch Magenentleerung kontrolliert*
II	niedrig	hoch	wird durch die Freisetzungsrate aus der Arzneiform bestimmt
III	hoch	niedrig	ist von der Freisetzungsrate aus der Arzneiform unabhängig
IV	niedrig	niedrig	kann, muss aber nicht durch die Freisetzungsrate aus der Arzneiform bestimmt werden

*) Diese Angabe bezieht sich nur auf schnell-freisetzende Arzneiformen im engeren Sinne.

Tabelle 2.5.2 Rule of Five.

Moleküleigenschaften	Kriterium
H-Brücken-Donatoren (z.ªB. –NH, –OH)	≤ 5
H-Brücken-Akzeptoren (z.ªB. =O, =NH)	≤ 10 (2·5)
Molekularmasse	≤ 500
Log *P*	≤ 5

zielen. Die Erhöhung der Permeabilität von Substanzen der Klasse 3 ist demgegenüber nur in Ausnahmefällen mit Methoden der pharmazeutischen Technologie zu erreichen. Hier bleibt oft nur die chemische Derivatisierung der Substanz selbst.

Anhand der „Rule of Five" (Tabelle 2.5.2), die Vorhersagen zur Löslichkeit und Permeabilität von potenziellen Arzneistoffen ermöglichen soll, wird häufig versucht, eine Vorauswahl von potenziellen Entwicklungskandidaten zu treffen. Nur solche Substanzen, die in ein bestimmtes Schema passen, kommen prinzipiell als Entwicklungskandidaten in Frage. Verbindungen, dir längere und aufwändigere Entwicklungsarbeiten mit ungewissem Ausgang erwarten lassen, sollen so frühzeitig ausgeschlossen werden.

2.5.3 Formulierungsentwicklung

2.5.3.1 Entwicklung von Versuchsformulierungen

Basierend auf den im Rahmen der Charakterisierung des Wirkstoffes gewonnenen Erkenntnissen wird unter Berücksichtigung von Marketingaspekten (beispielsweise Form, Farbe, Größe) und regulatorischen Anforderungen (behördliche Zulässigkeit von Hilfsstoffen) ein erster Designentwurf erstellt. Es schließen sich praktische Herstellversuche mit unterschiedlichen Technologien im

Kleinstmaßstab bis hin zum Labormaßstab (1–3 kg) an. Im Fall einer NCE-Entwicklung werden in der Regel mehrere Formulierungsprinzipien parallel bis zur Prüfung am Menschen verfolgt. Nach Vorliegen der ersten Ergebnisse aus der klinischen Prüfung und dem Nachweis von ausreichender Stabilität werden meistens ein oder zwei Formulierungsprinzipien zur weiteren Entwicklung ausgewählt.

2.5.3.2 **Entwicklung der Marktformulierung**

Formulierungsprinzipien, die sich im Humanversuch als geeignet erwiesen haben, werden im weiteren Verlauf der pharmazeutischen Entwicklung optimiert und insbesondere in Bezug auf herstelltechnische Aspekte kritisch überprüft. Sofern möglich wird das kostengünstigste Prinzip am Ende ausgewählt und zur weiteren Prozessentwicklung vorgeschlagen. Viele Firmen definieren zu diesem Zeitpunkt eine Art „finale Arzneiform". Diese liegt vor, wenn an der prinzipiellen Zusammensetzung und dem Herstellverfahren nichts mehr geändert wird. Man friert quasi das Stadium der Formulierungsentwicklung ein. Dies hat insbesondere einen zulassungstechnischen Hintergrund: Im Rahmen der Zulassung von neuen Arzneimitteln spielt der Nachweis, dass die für klinische Prüfungen eingesetzten Versuchformulierungen mit den später auf dem Markt befindlichen Produkten weitestgehend identisch sind, eine zentrale Rolle. Um der Gefahr zu begegnen, sich im Laufe der Entwicklung von dem ursprünglichen Formulierungsprinzip so weit zu entfernen, dass dieser Nachweis nicht mehr eindeutig zu erbringen ist, oder mittels eigens dafür durchgeführter Studien nachträglich erbracht werden muss, wird zu einem bestimmten Zeitpunkt eine finale Formulierung definiert. Mit dieser Formulierung werden dann die wichtigsten zulassungsrelevanten klinischen Prüfungen am Mensch durchgeführt. In der Regel werden später nur noch „kosmetische" Änderungen, wie zum Beispiel bei Tabletten das Hinzufügen einer Prägung mit einem Firmenlogo oder kleinere Änderungen der Form, vorgenommen.

2.5.3.3 **Prozessentwicklung/Scale-up**

Die Prozessentwicklung schließt sich an die Entwicklung der Formulierung an. Der Fokus liegt hier auf der Entwicklung eines möglichst robusten und reproduzierbaren Herstellverfahrens sowie der Maßstabsvergrößerung auf eine für die spätere Routineproduktion geeignete Chargengröße. Änderungen an der Formulierung werden aus den oben genannten Gründen nur im Ausnahmefall durchgeführt. Ein solcher Ausnahmefall liegt vor, wenn zum Beispiel gravierende Änderungen im Herstellprozess oder gar ein Wechsel auf ein prinzipiell anderes Herstellverfahren nötig erscheinen. An dieser Stelle wird die Tragweite der Auswahl der Formulierung und des Herstellverfahrens in früheren Entwicklungsphasen offensichtlich. Mitunter kommt es bei einem nachträglichen Wechsel des Herstellverfahrens zu erheblichen Verzögerungen bis hin zu kostspieligen zusätzlichen Humanprüfungen zur regulatorischen Qualifizierung des

neuen Formulierungs- und Herstellprinzips. Wenn möglich, versucht man im Rahmen der Prozessentwicklung ökonomische Aspekte weitgehend zu berücksichtigen. Dennoch steht im Falle von NCEs und NBEs auch hier, wie bei der Formulierungsentwicklung, der Faktor Zeit eindeutig im Vordergrund.

2.5.3.4 **Transfer zur Routineproduktion/Prozessoptimierung**

Die Prozessentwicklung wird formal mit dem erfolgreichen Transfer des technischen Know-hows zum Herstellprozess in die Routineproduktion abgeschlossen. Erfahrungen der letzten Jahre haben jedoch gezeigt, dass gerade die Übertragung des oftmals über Jahre hinweg gesammelten Know-hows in die produzierende Einheit mit erheblichen Problemen einhergeht. Zum einen sind Know-how-Verluste fast unausweichlich. Andererseits kann die Tauglichkeit eines Herstellverfahrens letztendlich erst nach Fertigung einer größeren Anzahl von Chargen im Produktionsmaßstab beurteilt werden. Aus diesem Grund wurden separate Gruppen innerhalb der Firmenverbände geschaffen, die sich ausschließlich um die Optimierung des Know-how-Transfers sowie um die Überarbeitung der Herstellprozesse bereits vor und nach erfolgtem Transfer kümmern. Ziel ist hier die Prozessoptimierung im Hinblick auf Zuverlässigkeit, Leistungsfähigkeit und Ökonomie. Tabelle 2.6.1 gibt einen zusammenfassenden Überblick über die einzelnen Stufen der pharmazeutischen Entwicklung.

2.6
Qualitätssicherung der industriellen Produktion

2.6.1
Allgemeine Anforderungen und Regelungen

Die Herstellung von Arzneimitteln unterliegt besonderen Anforderungen und ist durch die nationale Gesetzgebung (Arzneimittelgesetz, Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln, in der Fassung vom 26.7.1999) sowie international gültige Regeln wie etwa die GMP-Regeln der WHO (World Health Organisation), veröffentlicht im Bundesanzeiger vom 21.3.1975, geregelt. Eine wesentliche Erkenntnis aus den GMP-Regeln ist, dass die Qualität eines Arzneimittels erzeugt werden muss und nicht durch Kontrollen erreicht werden kann. Durch Kontrollen wird bestätigt, dass die Qualität eines Arzneimittels den spezifizierten Anforderungen, die z.B. in entsprechenden Prüfungsvorschriften festgeschrieben sind, entspricht. Die GMP-Regeln definieren insbesondere die Anforderungen, die an Personal, Gebäude, technische Ausrüstung, Hygiene, Ausgangsmaterialien, Herstellungsvorgänge, Etikettierung und Verpackung, Qualitätskontrollsysteme und Selbstkontrollen/Selbstinspektionen zu stellen sind. Dazu gehört auch eine systematische und lückenlose Bearbeitung und Dokumentation von Qualitätsreklamationen sowie Berichten und Beschwerden über unerwünschte Nebenwirkungen.

Tabelle 2.6.1 Ablauf einer pharmazeutischen Entwicklung.

Entwicklungsphase	Formulierung	Prozess
Vorentwicklung	Charakterisierung potentieller Entwicklungskandidaten Auswahl einer oder mehrerer Wirkstoffe zur Aufnahme in die Entwicklung	
Formulierungsentwicklung		
a) Versuchsformulierung	Design + technologische/analytische Prüfung mehrerer Prototypen	Entwicklung + Prüfung verschiedener manueller bzw. maschineller Methoden im Labormaßstab (x mg–ca. 3 kg)
	Prüfung geeigneter Formulierungen am Menschen (Tier)	
b) Marktformulierung	Auswahl von 1–2 Kandidaten zur weiteren Entwidklung	Entwicklung + Prüfung (Robustheit) verschiedener maschineller Methoden im Labormaßstab
	Optimierung + technologische/analytische Prüfung	
	Auswahl einer potentiellen Marktformulierung (finale Form)	
Prozessentwicklung		
a) Pilotmaßstab		Entwicklung + Prüfung verschiedener Methoden im Pilotmaßstab (3–50 kg)
	(Umentwicklung nur im Ausnahmefall)	Auswahl einer Herstellungsmethode für die Marktversorgung
b) Industrieller Maßstab		Optimierung + Scale-up zum industriellen Maßstab
		Transfer zum Routinebetrieb

Der in letzter Zeit durch die US FDA in entsprechenden Richtlinien definierte Begriff der cGMP (current Good Manufacturing Practice) drückt aus, dass es sich nicht um ein starres Regelwerk handelt, sondern es Aufgabe und Pflicht des pharmazeutischen Unternehmers ist, durch geeignete technische und organisatorische Maßnahmen sicherzustellen, dass die Herstellung von Arzneimitteln so erfolgt, dass während des Produktionsprozesses Verwechslungen von Rezepturbestandteilen oder auch Packmaterialien sowie chemische oder mikrobielle Verunreinigungen sicher ausgeschlossen werden können. Diesem Ziel dient auch eine Vielzahl von Einzelmaßnahmen, die im Rahmen von Qualitätssicherungssystemen fixiert und zusammengeführt werden und z. B. in SOP (Stan-

dard Operating Procedures, Arbeitsanweisungen) verbindlich festgehalten werden.

Die industrielle Herstellung von Arzneimittel setzt auch das Vorliegen einer entsprechenden Erlaubnis zur Herstellung von Arzneimitteln voraus, die nach entsprechender Prüfung durch die zuständige Landesaufsichtsbehörde erteilt wird. Gravierende Verstöße im Rahmen der Herstellung, Kontrolle oder dem Vertrieb von Arzneimitteln können zum Entzug der Erlaubnis und zur Einleitung strafrechtlicher Maßnahmen führen.

Im Rahmen des deutschen Arzneimittelgesetzes sind autorisierte Personen für die Herstellung (Herstellungsleiter), die Arzneimittelkontrolle (Kontrollleiter) und den Vertrieb (Vertriebsleiter) zu benennen. Die Qualified Person übernimmt entsprechende Aufgaben und Verantwortung auf internationaler Ebene.

Besonderen Anforderungen unterliegt die Herstellung und der Verkehr mit Betäubungsmitteln (BTM), die im Betäubungsmittelgesetz (Gesetz zum Verkehr mit Betäubungsmitteln vom 26. Juni 2002) definiert sind. Zur Herstellung und zum Vertrieb von Betäubungsmitteln bedarf es einer besonderen Erlaubnis, die von der Bundesopiumstelle (BOST) des BfArM erteilt wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat sicherzustellen, dass alle Anforderungen und Regelungen im Zusammenhang mit der Herstellung, Kontrolle und dem Vertrieb von Betäubungsmitteln strengstens eingehalten werden und benennt hierzu geeignete, besonders zuverlässige Personen, wie z. B. den Betäubungsmittel-Verantwortlichen und Betäubungsmittel-Beauftragte.

2.6.2 Voraussetzungen zur Herstellung von Arzneimitteln im pharmazeutischen Produktionsbetrieb

2.6.2.1 Erforderliche Sachkenntnis und Qualifikation des Personals

An die Ausbildung und Qualifikation der in einem pharmazeutischen Produktionsbetrieb tätigen Mitarbeiter werden hohe und besondere Anforderungen gestellt. Das pharmazeutische Produktionspersonal wird nach einem detaillierten und umfangreichen Schulungs- und Ausbildungsplan für die Arbeiten in der Herstellung und Verpackung von Arzneimitteln qualifiziert. Entsprechende Ausbildungsprogramme sehen eine stufenweise Unterweisung/Ausbildung vor. Angefangen von Erstunterweisungen bzw. Erstbelehrungen (z. B. auch zur Arbeitssicherheit) über Schulungen für bestimmte Tätigkeiten im Rahmen der Arzneimittelfertigung, Befähigungsnachweise für das Bedienen von Maschinen wie z. B. Tablettenpressen, Anlagen zum Mischen und Granulieren, Kapselfüllmaschinen etc. bis hin zu Wiederholungsschulungen. Die Anwendung moderner Schulungssysteme und Programme erleichtert dabei das effiziente Lernen und Verstehen der komplizierten und komplexen Prozesse, Abläufe und Tätigkeiten im Rahmen der Herstellung von Arzneimitteln. Die Wahrnehmung der Aufgaben und Tätigkeiten wie z. B. der Coachfunktion in einem pharmazeutischen Herstellungs- bzw. Verpackungsbetrieb verlangt den Nachweis der Qualifikation als Pharmakant bzw. einer gleichwertigen Ausbildung.

Alle Maßnahmen im Zusammenhang mit dem innerbetrieblichen Schulungs- und Ausbildungsprogramm sind darauf ausgerichtet, die Voraussetzungen dafür zu schaffen, dass das Produktionspersonal in die Lage ist, die vielfältigen und anspruchsvollen Aufgaben im Rahmen der Herstellung von Arzneimitteln sicher zu erfüllen. In den Leitungsfunktionen finden sich qualifizierte Mitarbeiter mit einer in der Regel naturwissenschaftlichen oder technischen Ausbildung, die an Universitäten bzw. Hochschulen erworben wurde.

Die stetig steigenden Anforderungen sowohl an die Qualität der Produkte als auch an die Effizienz pharmazeutischer Produktionseinheiten, führen auch zu neuen Arbeitsformen, in denen auf jeden einzelnen Mitarbeiter eine höhere Verantwortung zukommt, woraus sich aber auch Möglichkeiten ergeben, die Weiterentwicklung von Prozessen und Abläufen aktiv zu gestalten. In diesem Zusammenhang finden z. B. Arbeitsmodelle wie teilautonome Arbeitsgruppen (TAG) auch in der pharmazeutischen Industrie Verbreitung.

2.6.2.2 **Gebäude, technische Voraussetzungen und Einrichtungen**

Um den u. a. aus den GMP-Regeln resultierenden Anforderungen an den pharmazeutischen Herstellungsprozess gerecht zu werden, und um die festgelegte, spezifizierte Qualität des Fertigarzneimittels zu gewährleisten, sind sowohl an die Fertigungsprozesse als auch an die Gebäudestruktur, an die Maschinen, Geräte und Einrichtungen, die zur Arzneimittelfertigung eingesetzt werden, hohe Anforderungen zu stellen. Entsprechend den cGMP-Empfehlungen sind Produktionsräume, Lager, Flure, etc. einer Produktionseinheit in Hygienezonen bzw. Reinraumklassen aufzuteilen.

Um diese Anforderungen erfüllen zu können, muss für eine Produktionseinheit bzw. ein Pharma-Fertigungsgebäude insbesondere eine leistungsstarke und effiziente Lüftungs- und Klimaanlage vorhanden sein. Es muss sichergestellt sein, dass die spezifizierten klimatischen Bedingungen (Temperatur, relative Luftfeuchte) auch bei extremen äußeren klimatischen Bedingungen sicher eingehalten werden und dass die maximal zulässigen Grenzwerte für die Partikel und Keime in der Raumluft nicht überschritten werden. Ohne ein modernes Monitoring-System, was die entsprechenden Anlagen und Räume überwacht und die Ergebnisse lückenlos dokumentiert, ist die einwandfreie Funktion der Systeme nicht sicher zu gewährleisten bzw. nachzuweisen. Zur Vermeidung unerwünschter Staubbelastungen und Ausschluss von Kreuzkontaminationen sind moderne Reinigungssysteme für Maschinen und Anlagen selbstverständlich geworden und machen es möglich, manuelle Reinigungsschritte auf ein Minimum zu reduzieren. Die Effektivität von maschinellen/automatisierten Reinigungsverfahren wie CIP/WIP Verfahren (cleaning/washing in place) ist nachweispflichtig und wird durch Reinigungsvalidierungen/-überprüfungen sichergestellt bzw. nachgewiesen. Dabei wird über international anerkannte und spezifizierte Verfahren wie z. B. Swab-Test oder auch Final Rinse nachgewiesen, dass produktberührende Maschinenteile effektiv gereinigt werden können, d. h. die Akzeptanzgrenze für eine Verunreinigung sicher eingehalten/unterschritten wird.

Hygienische Maßnahmen allgemein und speziell die Personalhygiene sind in einem pharmazeutischen Fertigungsbetrieb „oberstes Gebot“ und Voraussetzung zur Produktion qualitativ einwandfreier Arzneimittel. Deshalb sind entsprechende Gebäudeeinrichtungen wie u. a. Personalumsteiger, in denen das Produktionspersonal die „schwarze“ Kleidung gegen weiße Hygienekleidung wechselt, Sozialräume, Toiletten, die, wenn immer möglich, sich außerhalb des eigentlichen Produktionsgebäudes befinden sollen, zu schaffen. Eine strenge Trennung des Personal- und Materialflusses ist zu gewährleisten, um eine gegenseitige Beeinträchtigung möglichst ausschließen zu können. Besonderes Augenmerk ist auf Prozesse zu richten, bei denen eine gewisse Staubentwicklung nicht zu vermeiden ist. Das können z. B. Umfüllprozesse sein oder auch die Mikronisierung von Substanzen mit geeigneten Mühlen. Hier ist besonders auf einen geeigneten und effektiven Mitarbeiterschutz zu achten, was in bestimmten Fällen z. B. einen Vollschutzanzug mit Fremdbelüftung erforderlich machen kann. In jedem Fall muss aber durch den Einsatz weitestgehend geschlossener Systeme wie z. B. die Granulierung in so genannten „Eintopfgranulierern“ und den Einsatz wirksamer Absaugsysteme eine mögliche Staubbelastung auf ein Minimum reduziert werden. Die Klassifizierung von Wirkstoffen entsprechend ihres Gefährdungspotenzials ist erforderlich und hilfreich, um adäquate Schutzmaßnahmen zu definieren und festzulegen.

2.6.2.3 In-Prozess-Kontrollen und andere qualitätssichernde Maßnahmen

In-Prozess-Kontrollen dienen der Prüfung und Steuerung von einzelnen Fertigungsschritten im Ablauf der Herstellung eines Arzneimittels, was natürlich auch die verschiedenen Verpackungsschritte über die Bulk-Verpackung (Verpackung z. B. von Tabletten oder Kapseln in großvolumige Behältnisse wie etwa VA Containern oder Trommeln z. B. zur Zwischenlagerung bis zur Weiterverarbeitung/Verpackung), Primär- und Sekundärverpackung beinhaltet. Zur In-Prozess-Kontrolle können geeignete Messverfahren eingesetzt werden, beispielsweise die verschiedenen Methoden zur Bestimmung der Restfeuchte von Granulaten. In immer stärkerem Maße werden in diesem Zusammenhang on-line- bzw. in-line-Methoden/Verfahren eingesetzt, die einerseits eine schnelle Erfassung des Messwertes ermöglichen und dadurch andererseits die gezielte Steuerung, z. B. eines Trocknungsprozesses eines Granulates auf einen Endwert, ermöglichen. Infrarot- und Mikrowellentechnik sind in diesem Zusammenhang Methoden, die eine immer weitere Verbreitung finden. Zur attributiven Qualitätsbeurteilung können Fehlerbewertungslisten herangezogen werden, die eine Qualitätsbeurteilung auf Basis der Fehlerhäufigkeit und der Klassifizierung möglicher Fehlermerkmale ermöglichen, und somit in der praktischen Arbeit sehr hilfreich sein können.

Zur Verpackung von Arzneimitteln werden immer leistungsfähigere Verpackungslinien/-automaten eingesetzt. Gleichzeitig sind neue Wirkstoffe häufig labil, d. h. ein wirksamer Schutz vor äußeren Einflüssen wie Temperatur, Feuchtigkeit, Licht oder Sauerstoff muss gewährleistet sein, was z. B. durch geeignete Primär-

packmittel erreicht werden kann, gleichzeitig aber hohe Anforderungen insbesondere an die Dichtigkeit von entsprechenden, so genannten Blister-Verbundverpackungen stellt.

Moderne Verpackungslinien können mit geeigneten Kontrollsystemen ausgerüstet werden, die z. B. mit Kamerasystemen die vollständige und korrekte Befüllung aller Näpfe der Blisterstreifens überprüfen und gewährleisten, dass nicht korrekt befüllte Blisterstreifen ausgeworfen werden. Risskontroll-Systeme sind geeignet, Fehlstellen, wie kleinste Löcher oder Risse in Aluminium-Verbundfolien, zu erkennen und entsprechende fehlerhafte Blister auszusondern. Auch werden auf dem Markt geeignete Systeme angeboten, die eine Aussage über die Dichtigkeit der erzeugten Blisterstreifen ermöglichen. Da aber schon kleinste Beschädigungen einer Blistereinheit bzw. der eingesetzten Verbundfolien zu einer Qualitätsbeeinträchtigung des Arzneimittels führen können, ist zu berücksichtigen, dass entsprechende Methoden in ihrer Aussagekraft bzgl. der Nachweisgrenze und der Empfindlichkeit limitiert sein können.

Über die in-Prozess-Kontrollen im Rahmen der eigentlichen Herstellung, die Prüfung der eingesetzten Rohstoffe und Packmaterialien sowie die Qualitätskontrolle des Fertigarzneimittels hinaus sind die „Kernaktivitäten" und alle anderen Aktivitäten im Zusammenhang mit der Arzneimittelfertigung mit einem engen Netz aus kontrollierenden und qualitätssichernden Maßnahmen überzogen. Dazu gehört auch ein wirksames Monitoring-System, die regelmäßige und gewissenhafte Durchführung von Selbstkontrollen und Selbstinspektionen, ein detailliertes Schulungsprogramm für die Mitarbeiter mit entsprechenden Befähigungsnachweisen (z. B. Mitarbeiterpass), ein transparentes und funktionierendes SOP-System sowie viele weitere geeignete Maßnahmen.

2.6.2.4 **Qualifizierung von Maschinen und Geräten und Validierung von Verfahren**

Die Qualifizierung von Hochleistungsanlagen wie z. B. modernen Tablettenpressen, die durch computerisierte Systeme überwacht und gesteuert werden und mit integrierten Systemen zur Kontrolle und Regelung des Tablettengewichtes ausgerüstet sind, ist eine komplexe Aufgabe.

Durch geeignete Qualifizierungsaktivitäten soll sichergestellt werden, dass die Maschine/das System die spezifizierten Anforderungen sicher und korrekt in allen Funktionen erfüllt. Dazu können, ausgehend von einer Design Qualifikation (DQ) über verschiedene Stufen bis hin z. B. zur Performance Qualifikation (PQ), eine Vielzahl von Detailaktivitäten erforderlich sein, die die Arbeit von Spezialisten mit hohem Fachwissen erforderlich machen. Dass in diesem Zusammenhang der Validierung von Computern und computerisierten Systemen eine besondere Bedeutung zukommt, ist nahe liegend. Ebenso ist die Kalibrierung von Messeinrichtungen und Messverfahren eine Grundvoraussetzung für die ordnungsgemäße Durchführung sich anschließender Qualifizierungsmaßnahmen. Bei größeren Qualifizierungsprojekten hat sich die Erstellung eines Master-Validierungsplanes bewährt, der die Einzelaktivitäten in einer logischen Folge abbildet, gegenseitige Abhängigkeiten aufzeigt, mittels eines Terminpla-

nes die Projekt-/Terminverfolgung ermöglicht und so Transparenz schafft und sicherstellt, dass das Projektziel termingerecht erreicht werden kann.

Durch die Validierung des Herstellungsverfahrens soll sichergestellt werden, dass das Arzneimittel mit gleich bleibend hoher Qualität sicher und reproduzierbar hergestellt werden kann. Durch ein systematisiertes Verfahren soll, basierend auf einer Risikoanalyse, die die kritischen Herstellschritte definiert und bewertet, sichergestellt werden, dass der Herstellungsprozess in seinen spezifizierten Grenzen sicher beherrscht wird. Validierungsarbeiten können und sollen auch für alle Teilprozessschritte im Rahmen der Herstellung eines Arzneimittels durchgeführt werden und haben natürlich auch Relevanz für die verschiedenen Prozessschritte im Rahmen des Verpackungsprozesses. Analysen zeigen, dass insbesondere Verpackungsprozesse, die sich aus einer Vielzahl von Teilprozessen zusammensetzen, Fehler behaftet sein können und durch gezielte Validierungsaktivitäten deutlich robuster gestaltet werden können. Das Ergebnis systematisch durchgeführter Validierungsarbeiten zeigt sich auch in möglichst ungestörten Maschinenläufen und Fertigungsprozessen, was bei der Notwendigkeit zur ständigen Steigerung der Effizienz entsprechender Fertigungsprozesse ein sehr wünschenswertes Ergebnis ist.

2.6.3 Transfer neuer Produkte aus der Entwicklung in die pharmazeutische Produktion

Die Entwicklung neuer innovativer Arzneimittel und eine möglichst schnelle Markteinführung nach erteilter Zulassung durch die Gesundheitsbehörden der Länder bekommt für die pharmazeutischen Unternehmungen eine immer größere Bedeutung und ist eine der Grundvoraussetzungen, um sich auch zukünftig erfolgreich am Arzneimittelmarkt behaupten zu können.

Deshalb ist eine klare Strukturierung aller Aktivitäten, angefangen von der Entwicklung der Synthese eines neuen Wirkstoffes über Präformulierungen im Rahmen der galenischen Entwicklung bis hin zu Scale-up und Transferaktivitäten der neuen Formulierung in den pharmazeutischen Produktionsmaßstab, zwingend erforderlich.

Die Arbeit in interdisziplinär besetzten Projektgruppen hat sich bewährt und macht es möglich, klare Projektstrukturen aufzubauen, Verantwortlichkeiten zu definieren und den Projektfortschritt eng zu monitoren. Der Transfer eines neuen Produktes aus der Entwicklungseinheit in eine pharmazeutische Produktionseinheit ist in diesem Zusammenhang von ganz besonderer Bedeutung. Hierbei geht es nicht nur um eine reine Maßstabsvergrößerung, sondern um die Erarbeitung und Etablierung eines stabilen und robusten Fertigungsprozesses, der in der nachfolgenden Routineproduktion möglichst störungsfrei reproduziert werden kann. Im Regelfall ist das durch eine begrenzte Anzahl von z. B. drei Transferchargen nicht sicher zu erreichen. Andererseits ist es auf dieser Stufe des Entwicklungsprozesses nicht immer möglich, die Anzahl der Transferchargen „beliebig“ zu erhöhen. Insofern ist es von besonderer Wichtigkeit und Bedeutung, die Transferaktivitäten sorgsam zu planen und mit Hilfe modernen

Arbeitsmethoden wie z. B. Risikoanalysen die kritischen und damit die Qualität des Arzneimittels beeinflussenden Teilprozessschritte herauszuarbeiten und daraus einen detaillierten Transferplan abzuleiten. Das Projektteam leistet hier eine besonders wichtige und verantwortungsvolle Arbeit. Mögliche Schwachstellen oder Fehler, die nicht rechtzeitig erkannt oder nicht korrekt gewichtet werden, können in der späteren Folge zu Verzögerungen des Projektes, erforderliche „Nacharbeiten" etc. führen. Wichtig ist auch, dass die einzelnen Schritte des Fertigungsprozesses selbst, aber auch die begleitenden Prüfmethoden im Rahmen des Transfers, kritisch geprüft werden und ggf. weiterentwickelt und optimiert werden müssen. Entscheidend für den erfolgreichen Abschluss des Transfers in die pharmazeutische Produktion ist die korrekte Bewertung der Prozesslage. Es ist nicht ausreichend „in Spec" zu sein, d. h. dass die gefertigten Transferchargen die definierten Anforderungen, die im Regelfall in Prüfungsvorschriften festgehalten sind, erfüllen. Die Spezifikationen müssen sicher eingehalten werden, was bedeutet, dass die ermittelten analytischen Ergebnisse auf dem definierten Zielwert liegen sollten, also nicht grenzwertig sein dürfen.

In bestimmten Fällen kann es erforderlich sein, Spezifikationsgrenzen nochmals kritisch zu prüfen und ggf. zu modifizieren. Der erfolgreiche Abschluss der Transferaktivitäten sollte in jedem Fall dokumentiert werden.

2.6.4 Pharmazeutische Qualitätssicherung

Gerhard Maldener

Qualitätssicherung in der pharmazeutischen Industrie erstreckt sich über den gesamten Lebenszyklus eines Arzneimittels und die damit einhergehenden Prozesse. Für jede dieser Phasen gibt es Regelwerke beziehungsweise Empfehlungen, die allgemein als „GXP" abgekürzt werden, wobei „X" als Platzhalter für die entsprechende Abkürzung der jeweiligen Phase steht, „G" für Good und „P" für Practice.

Im Folgenden werden den entsprechenden Phasen die zutreffenden Regelwerke/Empfehlungen zugeordnet:

• Toxikologie	GLP (Laboratory)
• klinische Studien	GCP (Clinical)
• Entwicklung (chemische, galenische)	GMP (Manufacturing)
• Produktion	GMP
• Zulassung	GRP (Regulatory)
• Lagerung	GMP/GSP (Storage)
• Vertrieb	GMP
• Rückruf	GMP

Auf die Entwicklung und die rechtlichen Grundlagen dieser Regelwerke und Empfehlungen wird in Abschnitt 2 detaillierter eingegangen. An dieser Stelle soll ausschließlich die auf den GMP – Forderungen basierende Qualitätssicherung be-

trachtet werden. Wie die oben aufgeführte Auflistung zeigt, ist dies auch der bei weitem umfangreichste Teil der gesamten Qualitätssicherung bei Arzneimitteln. Dies zeigt auch die Anzahl der zu diesem Thema publizierten Richtlinien sowohl im EU- als auch im FDA-regulierten Bereich. Eine Auflistung all dieser Richtlinien würde an dieser Stelle zu weit gehen und würde auch keinen Sinn machen, da sie immer in der aktuellen Version auf den entsprechenden Homepages der WHO, der FDA und der EMEA im Internet verfügbar sind.

Für die durch GMP abgedeckten Lebenszyklusphasen eines Arzneimittels (chemische und galenische Entwicklung, Produktion, Lagerung, Vertrieb, Rückruf) gilt generell der Grundsatz, dass die Qualität eines Arzneimittels nicht durch Kontrollen gesichert werden kann, sondern dass sie vom ersten Herstellungsschritt an aktiv erzeugt werden muss. Kontrollen dienen dann nur noch der Bestätigung, dass tatsächlich einwandfrei produziert wurde. Moderne Qualitätssicherung beschreibt und lebt ein System unter Mitwirkung aller am Prozess beteiligten Personen und Abteilungen, das sicherstellt, dass dieser Grundsatz erfüllt wird. Das bedeutet, dass die klassische Qualitätsicherungsabteilung nicht allein verantwortlich für die Qualitätssicherung sein kann, sondern dass jeder im Rahmen seiner Beteiligung am Prozess Verantwortung für die Qualitätssicherung trägt. Die Verantwortung der Qualitätssicherungsabteilung besteht darin, die Grundlagen dieses Systems zu erarbeiten und nieder zu schreiben (Qualitätshandbuch), sicherzustellen, dass der Ablauf aller Prozesse schriftlich fixiert ist (Anweisungen, SOP) und zu überprüfen, dass danach gearbeitet wird (Inspektionen, Audits). Nicht notwendigerweise muss die Qualitätssicherungsabteilung eine eigenständige Organisationseinheit der Firma sein. Eine behördliche Forderung besteht allerdings in der Unabhängigkeit der Qualitätssicherung beziehungsweise Qualitätskontrolle von der Produktion. Hierin ist die Absicht der Behörden zu sehen, dass die Produktion in all ihren qualitätsrelevanten Tätigkeiten unabhängig überwacht wird.

Qualitätssicherung in der pharmazeutischen Industrie wird prinzipiell aus drei Hauptgründen betrieben:

- Selbstverpflichtung des Herstellers gegenüber dem Patienten
- Behördliche Forderung im Rahmen des Patientenschutzes
- Betriebswirtschaftliches Handeln zur Kostenersparnis.

Es ist selbstverständlich, dass jeder verantwortungsbewusste Hersteller von Arzneimitteln aber auch von Wirkstoffen alles ihm Mögliche unternimmt, um diese stets in der erforderlichen Qualität zu produzieren und auf den Markt zu bringen. So lautet denn auch der Anfang des Kapitel 1 des EU-GMP-Leitfadens: Der Inhaber einer Herstellerlaubnis muss seine medizinischen Produkte so herstellen, dass er sicherstellt, dass sie ihrer geplanten Verwendung genügen, den Anforderungen der Zulassung entsprechen und den Patienten keinem Risiko aussetzen, das aus einer unangepassten Sicherheit, Qualität oder Wirksamkeit resultiert… Qualitätssicherung ist ein weitreichendes Konzept, es umfasst die Gesamtheit aller Maßnahmen, die sicherstellen, dass Arzneimittel die erforderliche Qualität aufweisen…

Das System der Qualitätssicherung soll sicherstellen, dass

- Medizinprodukte so konzipiert und entwickelt sind, dass sie den Anforderungen von GMP und GLP Rechnung tragen,
- Produktion und Kontrollen so klar spezifiziert sind, dass sie den GMP-Regeln entsprechen,
- die Verantwortlichkeiten klar spezifiziert sind,
- klare Regelungen für Herstellung, Lieferung und Einsatz der richtigen Einsatzstoffe und Packmaterialien existieren,
- alle notwendigen Kontrollen an Zwischenprodukten, alle andere in-Prozess-Kontrollen und Validierungen durchgeführt werden,
- das Endprodukt gemäß definierter Anweisungen richtig hergestellt und überprüft wird,
- Medizinprodukte nicht verkauft oder ausgeliefert werden, bevor eine „Qualified Person" (in Deutschland per Arzneimittelgesetz der „Kontrollleiter") bestätigt hat, dass jede Produktionscharge in Übereinstimmung mit der Zulassung und jeder anderen gesetzlichen Anforderung, die für die Herstellung, Kontrolle und Freigabe relevant ist, hergestellt wurde,
- ausreichende Vorkehrungen existieren, um sicher zu stellen, dass das Medizinprodukt so gelagert, ausgeliefert und anschließend gehandhabt wird, dass die Qualität über die gesamte Lebensdauer sichergestellt ist,
- ein System für Selbstinspektionen und/oder Qualitäts-Audits existiert, das regelmäßig die Wirksamkeit und Anwendbarkeit des Qualitätssicherungssystems überprüft.

Mit diesen wenigen Sätzen ist eigentlich das gesamte System der Qualitätssicherung ausreichend aber auf einem relativ abstrakten Niveau beschrieben, und es sind noch keine Schwierigkeiten bei der Umsetzung und Durchführung erkennbar. Etwas komplexer und auch schwieriger bzw. aufwändiger in der Umsetzung wird es, wenn man die Anforderungen in der etwas konkreteren Form betrachtet. Im Folgenden sind die Basis-Anforderungen an GMP kurz aufgelistet:

- Alle Herstellprozesse sind klar beschrieben, werden retrospektiv systematisch überprüft und es wird bewiesen, dass sie sicher in der Lage sind, Medizinprodukte der geforderten Qualität herzustellen, die die gültige Spezifikation einhalten.
- Kritische Prozessschritte und signifikante Änderungen werden validiert.
- Alle Voraussetzungen zur Einhaltung von GMP werden zur Verfügung gestellt:
  - ausreichend qualifiziertes und geschultes Personal,
  - entsprechende Umgebung und Raum,
  - geeignete Maschinen und deren Wartung,
  - richtige Einsatzstoffe, Behälter und Etiketten,
  - genehmigte Anweisungen und Vorschriften,
  - geeignete Lagerung und Transport.

- Vorschriften und Anweisungen sind in einer anweisenden Art und Weise und in einer klaren und unmissverständlichen Sprache geschrieben und an die spezifischen Gegebenheiten angepasst.
- Das Personal ist so geschult, dass es alle Vorschriften korrekt ausführen kann.
- Aufzeichnungen werden während der Herstellung handschriftlich oder maschinell (Schreiber, Computer) erstellt, die beweisen, dass alle durch Anweisungen und Vorschriften notwendigen Schritte in der Tat durchgeführt wurden, und dass die Ausbeute und die Qualität wie erwartet war. Jede signifikante Abweichung wird ausführlich aufgezeichnet und untersucht.
- Alle Herstellaufzeichnungen einschließlich der Distribution, die die komplette Rückverfolgung einer Charge ermöglichen, werden zusammenhängend und leicht zugänglich archiviert.
- Die Distribution des Medizinproduktes muss jedes Qualitätsrisiko minimieren.
- Es existiert ein System für Rückrufe jeder beliebigen Charge vom Markt.
- Beschwerden über vermarktete Produkte werden untersucht, die Gründe für Qualitätsfehler untersucht und entsprechende Maßnahmen in Bezug auf das fehlerhafte Produkt und die Vermeidung des erneuten Eintretens werden in die Wege geleitet.

Speziell für die *Qualitätskontrolle* gelten folgende Anforderungen:

- angemessene Räumlichkeiten, geschultes Personal und genehmigte Vorschriften sind verfügbar für Probeziehung, Überprüfung und Testen von Ausgangsstoffen, Packmaterialien, Zwischenprodukten und Endprodukten und wo angebracht für das Umgebungsmonitoring,
- Proben von Ausgangsstoffen, Packmaterialien, Zwischenprodukten und Endprodukten werden durch Personal und nach Methoden gezogen, die von der Qualitätskontrolle genehmigt sind,
- Testmethoden sind validiert,
- Aufzeichnungen werden während der Tätigkeit handschriftlich oder maschinell (Schreiber, Computer) erstellt, die beweisen, dass alle Anweisungen zu Probeziehungen, Überprüfungen und des Testens in der Tat durchgeführt wurden. Jede signifikante Abweichung wird ausführlich aufgezeichnet und untersucht,
- Überprüfung, dass das Endprodukt qualitativ und quantitativ entsprechend der Zulassung den Wirkstoff enthält, die Reinheit wie gefordert ist, und dass es in der richtigen Verpackung mit der korrekten Etikettierung ist,
- Aufzeichnungen werden von der Überprüfung erstellt und davon, dass die Ausgangsstoffe, Zwischenprodukte und Endprodukte formal gegen die Spezifikation bewertet wurden. Diese Produktbewertung umfasst eine Kontrolle der relevanten Herstellaufzeichnungen und eine Bewertung der Abweichungen von spezifischen Vorgaben,

- Keine Charge wird zum Verkauf oder Auslieferung freigegeben bevor eine qualifizierte Person zertifiziert hat, dass sie in Übereinstimmung mit den Anforderungen der Zulassung ist,
- Ausreichende Mengen jeden Einsatzstoffes, Endproduktes und des Endproduktes in der Originalverpackung werden als Rückstellmuster für zukünftig notwendige Produktuntersuchungen einbehalten.

Zu beachten ist, dass die Umsetzung all dieser Anforderungen im Rahmen von Behördeninspektionen in aller Regel durch schriftliche Aufzeichnungen belegbar sein muss, was die Erstellung einer Unmenge von Papier bedingt. Daher resultiert auch die häufig gehörte Interpretation von „GMP" als „Give Me Paper".

Dennoch resultieren aus der Befolgung der oben beschriebenen Anforderungen immer noch keine größeren Schwierigkeiten, da noch genügend Freiheitsgrade bestehen, die Anforderungen innerhalb der vorhandenen Firmenstrukturen und etablierten Arbeitsweisen zu erfüllen. Schwieriger wird die inspektionssichere Umsetzung aber dann, wenn die durch den gesamten EU-GMP-Leitfaden beziehungsweise die FDA-GMP-Regularien definierten detaillierten Anforderungen einschließlich der umfänglichen unterlagerten Richtlinien umgesetzt und in den vorhandenen Firmenabläufen gelebt werden sollen. Diese Inspektionssicherheit ist auch aus finanziellen Gesichtspunkten heraus sehr wichtig, da nicht bestandene Inspektionen enorme direkte aber vor allem indirekte Kosten verursachen können, die in der Größenordnung von dreistelligen Millionenbeträgen liegen können. Zu den direkten Kosten sind vor allem die Strafen zu zählen, die die FDA bei gravierenden Verstößen in den USA direkt verhängen kann, aber auch die Folgekosten einer nicht bestandenen Inspektion in Form der notwendigen Nachbesserungen. Zu den indirekten Kosten gehören vor allem der entgangene Gewinn durch eine verzögerte Markteinführung eines neuen Arzneimittels im Falle einer nicht bestandenen „pre-approval-Inspektion" bzw. durch das Verbot ein oder mehrere zugelassene Arzneimittel weiter verkaufen zu dürfen, bis die gefundenen Mängel beseitigt sind und eine erneute erfolgreiche Inspektion stattgefunden hat.

In besonderem Maße erschwerend kommt hinzu, dass bei Inspektionen nicht nur der GMP-Zustand überprüft wird, sondern die Übereinstimmung mit cGMP wobei „c" für „current" steht. Dies bedeutet, dass sich jede Firma immer wieder neu dem fortlaufenden Verständnis von GMP anpassen muss, das durch die Inspektionspraxis und die dabei gefundenen und beanstandeten Unzulänglichkeiten aus Behördensicht gesetzt wird. Daher ist es unabdingbar für jede Firma, die diesem Regelwerk unterliegt, dass sie genauestens die einschlägige Literatur vor allem im Internet verfolgt und fortlaufend ihr System und ihre Anweisungen daraufhin überprüft und eventuell anpasst, um ein Höchstmaß an Inspektionssicherheit zu erreichen. Aus diesem Grund könnte in diesem Abschnitt lediglich eine Momentaufnahme von cGMP wiedergegeben werden, die mit hoher Wahrscheinlichkeit schon nach einem Jahr nicht mehr aktuell wäre. Deshalb soll hier lediglich versucht werden, an Hand von wenigen beispielhaften Betrachtungen, die Intention von cGMP und die Erwartungshaltung der In-

spektoren zu verdeutlichen. Dabei dient die Struktur des EU-GMP-Leitfadens, die inhaltlich weitgehend deckungsgleich mit den FDA-Regularien im CFR (Code of Federal Regulations) 210/211 ist, als Gliederungsstruktur.

2.6.4.1 **Personal**

Einer der zentralen Einflussfaktoren auf die Qualität der Arzneimittel ist der Mensch. Zum einen ist er durch seine Anwesenheit ein Kontaminationsrisiko, zum anderen stellen seine notwendigen Eingriffe in den Prozess stets eine potenzielle Fehlerquelle dar. Daher ist es notwendig, für jeden Mitarbeiter ein Programm zur Gesundheitsüberwachung zu etablieren, das abhängig von der Tätigkeit, die er ausführt, mehr oder weniger häufig und umfangreich sein kann. Dabei muss es das Ziel sein zu verhindern, dass das Produkt mit Keimen kontaminiert werden kann. Parallel dazu muss in Anweisungen geregelt sein, dass jeder Mitarbeiter, der produktberührende Tätigkeiten ausführt, sich umgehend melden muss, wenn er offene Wunden hat oder unter Infektionen leidet, damit über seinen weiteren Einsatz entschieden werden kann. Es kann auch sehr sinnvoll sein, in dieser Anweisung zu regeln, dass an bestimmten Mitarbeiter je nach Gefährdungspotenzial ihrer Arbeit eine außerplanmäßige Gesundheitsuntersuchung durchgeführt wird, wenn sie aus Urlaubsländern zurückkehren, in denen ein erhöhtes Infektionsrisiko herrscht.

Ein besonders wichtiger Punkt, der auch häufig inspiziert wird, ist die Qualifizierung und Schulung der Mitarbeiter. Auch hier muss für jeden Mitarbeiter ein Plan existieren, der vorgibt in welchen Tätigkeiten und Anweisungen der Mitarbeiter wann geschult werden muss. Nach erfolgter Schulung muss dokumentiert werden, wann die Schulung stattgefunden hat, wer sie durchgeführt hat, wie lange sie gedauert hat, was geschult wurde und wer teilgenommen hat. Der Mitarbeiter hat durch Unterschrift zu bescheinigen, dass er den Inhalt der Schulung verstanden hat. Dies ist anschließend durch Tests oder durch Beobachtungen während der Ausführung der entsprechenden Tätigkeiten zu überprüfen. Bestandteil des Schulungsprogramms muss auch eine Vorgabe über den Zeitraum der nächsten Nachschulung sei, wobei in aller Regel zwei Jahre als ausreichend angesehen werden. Hilfreich ist es, wenn auf Basis der Qualifikation und der durchgeführten Schulungen für jeden Mitarbeiter ein Profil erstellt wird, in dem sein möglicher Einsatzbereich definiert ist. Wichtig ist es darauf zu achten, dass ein Mitarbeiter eine Tätigkeit erst nach erfolgreicher Schulung aller dazu relevanten Anweisungen durchführt. Dieser Punkt wurde in den letzten Jahren nicht selten bei Inspektionen überprüft, da es dabei häufig zu Abweichungen kam. Es kann die Verwaltung und Dokumentation der Schulung und Qualifikation sehr erleichtern, wenn vor allem bei größeren Einheiten EDV-gestützte Systeme eingesetzt werden, wobei unbedingt auf eine Validierung der dabei eingesetzten Hard- und Software zu achten ist.

2.6.4.2 **Räumlichkeiten und Geräte**

Generell kann gesagt werden, dass alle Räumlichkeiten, in denen Einsatzstoffe, Zwischenprodukte, Arzneimittel und Packmittel produziert oder in einer anderen Art und Weise damit umgegangen wird, entsprechend der dort durchgeführten Tätigkeit ausreichend groß, sauber, gut zu reinigen und ausreichend instandgehalten sein müssen. Besondere Aufmerksamkeit muss dabei der Produktkontamination durch Keime, Partikeln und Fremdstoffe, insbesondere durch hochwirksame und allergisierende Stoffe wie zum Beispiel Hormone und Penicilline geschenkt werden. Hierbei ist eine bestimmte Abstufung in der Intensität der Maßnahmen einzuhalten, die sich nach der Art der hergestellten Produkte richten muss. Die strengsten Vorkehrungen sind bei der aseptischen Herstellung steriler Arzneimittel und der Produktion steriler Wirkstoffe, die nur noch abgefüllt werden (zum Beispiel Penicilline), notwendig. Dies findet seinen Niederschlag in verschiedenen Reinraumzonenkonzepten, die unter anderem Grenzwerte für Keimzahlen und Partikelzahlen in der Luft definieren, auf die an dieser Stelle aber nicht näher eingegangen werden soll.

Besondere Beachtung wurde in den letzten Jahren der Qualifizierung von Geräten und Anlagen gewidmet. Hierbei lässt sich exemplarisch eine Facette des Anspruchs an eine moderne Qualitätssicherung aufzeigen, die mit dem englischen Begriff „designed for quality“ bezeichnet werden kann. Soll ein neues Gerät, z. B. eine Tablettenpresse, angeschafft werden, so startet mit Beginn der Überlegung schon die Qualifizierung. Sie lässt sich formal in vier Teile aufspalten, die aber nicht notwendigerweise auch in der Dokumentation so aufgeteilt sein müssen. Es dient aber dem besseren Verständnis, diese vier Phasen gedanklich beizubehalten. Der formale Ablauf ist in allen vier Phasen gleich. Zunächst wird ein Qualifizierungsplan geschrieben und in Kraft gesetzt, in dem geplant wird, was genau in dieser Phase zu tun ist, und vor allem wie die erwarteten Ergebnisse und damit die Akzeptanzkriterien sind. Besonders an dieser Stelle wird der Inhalt des Begriffs „designed for quality“ besonders klar. Es wird kein Ergebnis dem Zufall überlassen, sondern es muss im voraus bekannt sein, was das Ergebnis sein wird. Nur dann kann davon ausgegangen werden, dass der Prozess beherrscht wird, bzw. das Wissen in einer Planungsphase ausreichend ist, um den nächsten Schritt zu machen. Anschließend werden diese einzelnen Aufgaben erledigt und das Ergebnis dokumentiert. Sollten Abweichungen vom geplanten Vorgehen notwendig werden, so wird der Qualifizierungsplan mit der entsprechenden Begründung geändert und erneut in Kraft gesetzt. Die Ergebnisse werden abschließend im Qualifizierungsbefund zusammengefasst und bewertet. Dabei ist es wichtig, jede Abweichung vom erwarteten Ergebnis zu untersuchen, zu erklären und nachvollziehbar zu bewerten, ob das Ergebnis dennoch akzeptabel ist. In allen Phasen ist ein interdisziplinäres Team aus mindestens der Produktion, der Qualitätskontrolle/Qualitätssicherung und der Ingenieurabteilung in den Prozess involviert. Es muss darauf geachtet werden, dass die einzelnen Phasen, unabhängig davon wie man sie aufteilt und benennt, streng hintereinander ablaufen und dass der Qualifizierungsplan verabschiedet/genehmigt ist, bevor mit der Durchführung der Arbeit begonnen

wird. Nur so ist zu beweisen, dass eine der Grundintentionen von cGMP, die sichere Planung und die sichere Beherrschung des Prozesses, eingehalten werden kann.

Die erste Phase ist die „Design Qualification" (DQ). In dieser Phase werden die Überlegungen und Anforderungen genau dokumentiert, die für eine Bestellung notwendig sind, d. h. es wird festgelegt, was genau die Maschine tun soll, welche Leistung sie haben muss, wie die Anforderungen an die Bedienung, die Wartung und die Reinigung sind, aus welchen Materialien die produktberührenden Teile sein müssen, welche Energieanbindungen vorhanden sein müssen und alle weiteren Fragen, die als Basis für die Auswahl der richtigen Maschine aus cGMP-Sicht relevant sind. Diese Phase endet mit der Bestellung der ausgewählten Maschine.

Die zweite Phase ist die „Installation Qualification" (IQ). Sie beginnt mit der Lieferung oder auch schon mit der ersten Vor-Ort-Zwischenabnahme der Maschine beim Lieferanten. Auch hier wird zunächst in einem Plan genau festgelegt was zu tun ist und welche Ergebnisse erwartet werden. Dazu zählt unter anderem:

- Ist die Maschine geliefert wie bestellt,
- sind alle aus cGMP-Sicht relevanten Vereinbarungen eingehalten (Materialqualität, Reinigbarkeit usw.),
- sind alle notwendigen Anschlüsse vorhanden usw.

Anschließend wird die Maschine gemäß dem vorgegebenen Installationsplan angeschlossen. Diese Phase endet mit der kompletten Installation d. h. in der Regel mit dem Anschluss an alle benötigten Energien.

Die dritte Phase ist die „Operational Qualification" (OQ). Sie beginnt mit der ersten Inbetriebnahme der Maschine. In dieser Phase soll gezeigt werden, dass die Maschine genau das zu leisten in der Lage ist, was sie laut Bestellung leisten soll. In der Regel wird dies nicht mit Produkt sondern mit Placebo getestet. Es werden dabei alle die Leistungsdaten und Funktionalitäten überprüft, die in der DQ-Phase als wesentlich angesehen wurden. Diese Phase ist mit dem letzten Test und der anschließenden Freigabe der Maschine für die reguläre Produktion von Test-Partien des Arzneimittels beendet.

Die vierte und letzte Phase ist die „Performance Qualification" (PQ). Sie beginnt mit der ersten regulären Produktion eines Arzneimittels auf der Maschine. Es soll gezeigt werden, dass die Maschine in der Lage ist, das gewünschte Arzneimittel in der erforderlichen Qualität reproduzierbar zu produzieren. Um die Reproduzierbarkeit zu überprüfen, müssen mindestens drei Chargen des Arzneimittels nacheinander gefertigt werden, und das Ergebnis gegen vorher vorgegebene Akzeptanzkriterien überprüft werden. Da häufig die Maschine nicht nur ein Arzneimittel produzieren soll, sondern mehrere verschiedene Stärken des gleichen Arzneimittels oder auch völlig verschiedene Arzneimittel mit unterschiedlichen Wirkstoffen, ist es theoretisch notwendig die PQ für alle diese einzelnen Variationen durchzuführen. Hierbei erlauben aber die Gesetzgeber und die Überwachungsbehörden den sogenannten Qualifizierungs- bezie-

hungsweise Validierungstransfer, der auch bei allen anderen im folgenden beschriebenen Qualifizierungs- und Validierungsaktivitäten durchgeführt werden kann. Dabei werden aus allen eigentlich zu validierenden Fällen diejenigen herausgegriffen, die für den Prozess nach allgemein nachvollziehbaren Argumenten die kritischsten Fälle darstellen, wobei darauf zu achten ist, dass auch möglichst unterschiedliche Fälle untersucht werden. So sind in dem beschriebenen Beispiel einer Tablettenpresse Formulierungen mit hohem und mit niedrigem Wirkstoffgehalt, mit unterschiedlichen Formulierhilfsmitteln (in Menge und Art) und mit unterschiedlichen Presswerkzeugen zu berücksichtigen. Alle Kriterien, die letztendlich zu der konkreten Auswahl geführt haben, sind schriftlich zu fixieren und müssen einer kritischen Betrachtung im Rahmen einer internen oder externen Inspektion standhalten.

2.6.4.3 **Dokumentation**

Einleitend zum diesem Kapitel steht im EU-GMP-Leitfaden: „Eine gute Dokumentation stellt einen ausschlaggebenden Teil des Qualitätssicherungssystems dar. Eine klar geschriebene Dokumentation verhindert Fehler aus gesprochener Kommunikation heraus und erlaubt die Rückverfolgung der Chargen-Historie. Spezifikationen, Formeln und Anweisungen zur Herstellung, allgemeine Anweisungen und Prozessaufzeichnungen müssen fehlerfrei und schriftlich verfügbar sein. Die Lesbarkeit (Anm.: Sprache, Inhalt und Schrift) der Dokumente ist von höchster Wichtigkeit." Ohne an dieser Stelle auf die verschiedenen Dokumente und deren notwendigen Inhalt näher einzugehen, soll nur ein ganz wesentlicher allgemeiner Aspekt zur Dokumentation näher erläutert werden, weil er bei vielen Inspektionen zu Problemen geführt hat. Selbst die beste Dokumentation ist wertlos, wenn nicht sichergestellt ist, dass das richtige Dokument zur richtigen Zeit am richtigen Ort ist und von der richtigen Person gelesen und verstanden wird. Dieses gesamte Problemfeld wird als Dokumentenlenkung bezeichnet. Es ist eine der wesentlichen Aufgaben der Qualitätssicherung, sicherzustellen, dass die oben genannten Forderungen immer erfüllt sind. Dokumentenlenkung beginnt bereits mit der Erstellung des Dokuments. Die verschiedensten Bereiche – das inhaltlich vom Dokument betroffene Management, die später Ausführenden und die zuständige Qualitätssicherung/Qualitätskontrolle – sollten in einem ausführlichen Abstimmungsprozess sicherstellen, dass das Dokument alles Wesentliche in verständlicher und umsetzbarer Form beinhaltet. Der nächste Schritt ist eine formale Genehmigung durch das betroffene Management und die Qualitätssicherung mit einer genauen Terminangabe ab wann das Dokument formal in Kraft tritt. Eine sorgfältige Planung dieses Termins ist wichtig, da sichergestellt werden muss, dass alle nach dieser Anweisung handelnden Personen vor diesem Termin ausreichend geschult sind. Der nächste Schritt ist die Verteilung des Dokumentes an die richtigen Personen. Dazu muss vorher, möglichst direkt im Dokument, definiert werden, welche Personen betroffen sind und demzufolge das Dokument erhalten müssen. Handelt es sich um eine Folgeausgabe oder Aktualisierung eines bereits bestehen-

den Dokumentes, so muss bekannt sein, welche Personen eine dann ungültige Version besitzen, damit diese Version mit der Aushändigung des neuen Dokumentes eingezogen und vernichtet werden kann. Das Vorhandensein von ungültigen Versionen eines Dokumentes am Arbeitsplatz ist ein häufig beanstandeter Punkt bei Inspektionen. Dabei ist darauf zu achten, dass nicht nur keine ungültigen Versionen, sondern dass auch ausschließlich Originale beziehungsweise von einer Zentralstelle genehmigte und verteilte Kopien und keine „illegalen" Kopien am Arbeitsplatz vorhanden sind, da diese sich einem systematischen Austauschmechanismus entziehen würden. Als letzter Punkt ist eine zentrale Dokumentation aller ungültigen Dokumente zu erwähnen, damit jederzeit nachgewiesen werden kann, welches Dokument zu jedem beliebigen Zeitpunkt als Vorgabe für den Prozess oder die Aktivität gültig war. Um all die Anforderungen an die Dokumentenlenkung zu bewältigen und ihre Erfüllung sicherzustellen, hat es sich für größere Einheiten als sinnvoll herausgestellt, EDV-gestützte Systeme zu verwenden. Auch an dieser Stelle soll nochmals auf die Notwendigkeit der Validierung der dazu benutzen Hard- und Software hingewiesen werden.

2.6.4.4 **Produktion**

In diesem Kapitel werden in den behördlichen Anforderungen folgende Punkte näher beschrieben:

- Vermeidung von Kreuzkontaminationen
- Prozessvalidierung
- Herstellung beziehungsweise Umgang mit:
  - Einsatzstoffen
  - Zwischenprodukten und Bulk
  - Packmaterialien
  - Endprodukt
- Verpackung
- Umgang mit:
  - gesperrtem Material
  - Umarbeitungen
  - Wiedergewinnung
  - zurückgeschicktem Material.

An dieser Stelle soll zunächst betrachtet werden, was unter dem Begriff Validierung zu verstehen ist, und worauf bei Validierungen zu achten ist. Validierung bedeutet zu beweisen, dass ein Prozess reproduzierbar zu dem Ergebnis führt, das erwartet wird. In der Herstellung von Arzneimitteln ist es notwendig alle Prozesse zu validieren, die einen Einfluss auf die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit eines Arzneimittels haben können. Dazu gehört die Validierung der Herstellung des Arzneimittels, aber daneben auch die Validierung der Anlagenreinigung, der analytischen Methoden, die bei der Prüfung im Rahmen der Herstellung und bei der Freigabe eingesetzt werden und der Software, die zur

Steuerung und/oder Dokumentation dieser Prozesse eingesetzt wird. Alle Validierungen folgen prinzipiell dem gleichen Ablaufschema:

Schriftliche Festlegung des Prozesses
⇓
Risikoanalyse
⇓
Definition der relevanten Prozessparameter
⇓
Definition der Akzeptanzkriterien für diese Parameter
⇓
Erstellung eines Validierungsplans
⇓
Genehmigung des Validierungsplans
⇓
mindestens dreimalige aufeinanderfolgende Durchführung des Validierungsplans
⇓
Auswertung der Daten
⇓
Erstellung des Validierungsbefunds
⇓
Genehmigung des Validierungbefunds
⇓
Festlegung des Zeitraums beziehungsweise der Methode zur Revalidierung

Eine Validierung kann nur für einen Prozess durchgeführt werden, der schon optimiert ist und von dem man sicher weiß, dass er zu dem gewünschten Ergebnis führt. Diese Sicherheit gewinnt man aus der vorher durchgeführten intensiven chemischen beziehungsweise galenischen Entwicklungsphase, in der der Prozess optimiert wurde, und die relevanten Prozessparameter und ihre Einflussnahme auf das Produkt evaluiert wurden. Diese Ergebnisse werden in allgemeinen in einem Entwicklungsbericht zusammengefasst und bilden die Basis für die vier ersten Phasen des oben beschriebenen Ablaufschemas. Dass die Prozessbeschreibung in schriftlicher Form vorliegen muss, ist ein äußeres Zeichen dafür, dass der Prozess zu Ende entwickelt ist und als validierbar angesehen wird. In der Risikoanalyse werden noch einmal die einzelnen Prozessparameter bezüglich ihrer Einflussnahme auf das Prozessergebnis bewertet und die relevanten bzw. kritischen Parameter benannt. Für diese Parameter werden anschießend die Zielwerte mit den erlaubten Bandbreiten vorgegeben, die im Prozess erreicht werden müssen. Nach Durchlaufen dieser vier Phasen kann der Validierungsplan schriftlich erstellt und anschließend genehmigt werden. Bei Herstellvalidierungen muss der Plan auch immer die Prüfung des Produktes gegen die gültige Spezifikation und eine Stabilitätsprüfung beinhalten. Gleichzeitig wird definiert mit welcher Charge die Validierung begonnen werden soll. Diese und die beiden nächsten Chargen werden damit zu den drei Va-

lidierungschargen. Sollten bei einer der drei Validierungschargen die Akzeptanzkriterien des Validierungsplans nicht eingehalten werden, gilt die Validierung als gescheitert, und die Gründe für die Abweichung müssen detailliert untersucht werden. Sollte sich dabei herausstellen, dass der Grund dafür nicht im Prozess, sondern zum Beispiel in einer Fehlfunktion der Anlage oder in einer Fehlbedienung durch das Personal lag, kann diese Charge durch eine neue ersetzt werden. Selbstverständlich ist der Grund für die Anlagenfehlfunktion oder den Bedienfehler ausführlich zu untersuchen und es ist sicherzustellen, dass dies nicht wieder passiert. Sind drei aufeinanderfolgende Chargen erfolgreich hergestellt worden und die Ergebnisse vorhanden, wird der Validierungsbefund erstellt. Er enthält die Ergebnisse der drei Chargen mit der Prüfung gegen die Akzeptanzkriterien und eine abschließende Bewertung, ob der Prozess valide ist oder ob die Notwendigkeit besteht den Prozess neu zu optimieren, da die Validierung gescheitert ist. Zuletzt wird festgelegt, nach welchen Zeitraum der Prozess erneut zu validieren ist oder ob eine andere Art der Revalidierung gewählt wird. Diese Festlegung kann auch generell in Form einer Anweisung vorgegeben werden, die zum Beispiel regelt, dass alle Herstellprozesse im Rahmen des „Annual Review" revalidiert werden. Der Annual Review oder die Jahreszusammenfassung ist eine Zusammenfassung aller Chargen eines Arzneimittels, die im betrachteten Zeitraum gefertigt wurden, mit allen ihren Prozessdaten, allen Abweichungen während des Herstellprozesses, den in-Prozess-Daten, den Ergebnissen der analytischen Freigabeprüfungen und den Daten zu Stabilitätsuntersuchungen. Alle diese Daten zusammen können dazu genutzt werden zu zeigen, dass der Prozess weiterhin valide ist und stellen damit eine formale Revalidierung dar.

Nicht selten kommt es im Laufe der Herstellung zu mehr oder weniger gravierenden Abweichungen vom vorgegebenen Ablauf, die verschiedene Ursachen haben können. Gerade in den letzten Jahren ist dieses Thema sehr in den Vordergrund gerückt. In der einschlägigen Literatur ist dafür der englischsprachige Begriff „deviation handling" beziehungsweise „CAPA" (Corrective Action and Preventive Action) gebräuchlich. Sobald eine Abweichung aufgetreten ist, ist es wichtig, diese sofort ausführlich zu dokumentieren. Jede relevante Abweichung ist anschließend genau zu untersuchen. Die ersten Interpretationsprobleme ergeben sich bei der Bewertung, ob eine Abweichung relevant ist oder nicht. Zweifelsfrei ist jede Abweichung relevant, bei der eine vorgegebene Bandbreite eines Prozessparameters (zum Beispiel Zeit, Temperatur, Druck, Gewicht, Volumen usw.) über- beziehungsweise unterschritten wurde, da diese Grenzen so gesetzt sind, dass nur innerhalb der Grenzen sichergestellt ist (siehe Validierung), dass das Produkt die ausreichende Qualität besitzt. Schwieriger wird diese Einstufung bei Abweichungen, die nicht direkt an Prozessparameter gekoppelt sind und deren Einstufung dann nur aus einer guten Kenntnis des Prozesses heraus sicher vorgenommen werden kann. Sollten hier keine nachvollziehbaren Argumente für eine Einstufung als unkritisch gefunden werden, ist es besser die Abweichung als relevant einzustufen, als später während einer Inspektion mit dem Inspektor in eine Diskussion zu geraten, die selten gewonnen wird.

Der nächste Schritt ist eine Klassifizierung der Abweichung. Hierbei bietet sich zum Beispiel folgende Einteilung an:

- Bedienfehler,
- Technischer Defekt,
- Prozessbedingter Fehler.

Aus dieser Klassifizierung ergeben sich später grob die zu ergreifenden Maßnahmen. Bei einem Bedienfehler ist immer eine Belehrung mit Nachschulung notwendig. Zusätzlich muss auch überlegt werden, ob sich solche Fehler in Zukunft nicht durch veränderte Abläufe vermeiden lassen. Bei technischen Defekten ist immer zu bewerten, ob die vorbeugende Wartung zu verändern ist oder die Technik in anderer Weise angepasst werden muss, um in Zukunft den Defekt auszuschließen. Prozessbedingte Fehler sind in der Regel am gravierendsten, da sie insgesamt die Validität des Prozesses in Frage stellen. Hier muss genau überlegt werden, ob der Prozess angepasst und dann neu validiert werden muss. An dieser Stelle sei besonders auf die Auffindung der Ursache für die Abweichung hingewiesen. Es ist sehr empfehlenswert mit der Suche nach möglichen Ursachen nicht aufzuhören, wenn eine Ursache gefunden wurde, sondern alle weiteren möglichen Ursachen zu bewerten und auszuschließen. Vor allem ist immer zu überlegen, ob die „gefundene" die wirkliche Ursache ist, oder nur die Folge eines tiefer liegenden Problems, das es zu beseitigen gilt. So kann zum Beispiel ein Bedienfehler auf eine persönliche Schwäche eines Mitarbeiters oder aber auf ein unzulängliches Schulungssystem zurückgeführt werden oder ein technischer Defekt kann seine Ursache zum Beispiel in der Hardware der Maschine oder aber in Umfeldbedingungen oder einem übergeordneten Steuerprogramm haben.

Der wesentlichste Punkt in der Abarbeitung einer Abweichung ist die Beurteilung der Qualität der Charge und der Möglichkeit, diese Charge bei ausreichender Qualität frei zu geben. Entscheidend bei dieser Beurteilung ist, ob die Abweichung eine Verletzung der Zulassungsunterlagen bedeutet. Die Entscheidung über die Freigabe kann nur durch die „Qualified Person" – in Deutschland den Kontrollleiter – getroffen werden. In diesem Zusammenhang ist es sehr wichtig zu beachten, dass jede Charge erst dann freigegeben werden kann, wenn alle Abweichungen vollständig abgearbeitet und bewertet sind. Einige Abweichungen haben auch evtl. Einfluss auf die vorher oder danach gefertigten Chargen. Diese Möglichkeit muss immer betrachtet und beurteilt werden. So ist zum Beispiel bei jeglichem Fehler im Ablauf eines Sterilisationsprozesses immer zu prüfen, ob vorher gefertigte Partien nicht auch mit diesem Fehler behaftet sein können, obwohl er nicht bemerkt wurde. Alle diese Überlegungen und Entscheidungen müssen selbstverständlich detailliert dokumentiert und nachgehalten werden. Hilfreich ist es immer, für jede Folgeaktivität einen Verantwortlichen zu benennen. Auf Grund der Komplexität der Abarbeitung eines Abweichungsberichts ist es sehr empfehlenswert, diese Aufgabe einem Team zu übertragen, das sich aus Mitarbeitern der Produktion, des Ingenieurwesens und der Qualitätskontrolle/Qualitätssicherung zusammensetzt, um sicherzustellen,

dass sowohl das Wissen über den Prozess als auch die Technik und die Analytik/Qualitätssicherung adäquat vorhanden ist. Wenn alle diese Maßnahmen und Aktivitäten einschließlich der definierten Folgeaktivitäten erledigt sind, kann der Abweichungsbericht zumindest vorläufig abgeschlossen werden. Erneut bewertet wird er dann in der Jahreszusammenfassung, die für jedes Arzneimittel zu erstellen ist. Hierbei wird der Blick vor allem auf die Häufigkeit und Art und Ursache von Abweichungen gerichtet. Es muss immer bewertet werden, ob hinter zunächst unterschiedlichen Abweichungen nicht doch eine tiefere Ursache liegt, die abgestellt werden muss, oder ob die Häufigkeit von Abweichungen nicht doch so hoch ist, dass der gesamte Prozess, d. h. der chemisch-physikalische Prozess einschließlich der Rahmenbedingungen wie Personal und Maschinen, angepasst und revalidiert werden muss. Eine Vorgabe ab welcher Abweichungshäufigkeit diese Entscheidung getroffen werden muss, ist sehr schwer zu treffen. Sicherlich ist aber bei 10% gravierenden Abweichungen, konkret zu überlegen, ob der Gesamtprozess nicht optimiert werden muss, und es müssen schon gute Gründe angeführt werden, warum dies dennoch nicht geschieht.

2.6.4.5 **Qualitätskontrolle**

In Kapitel 6 des EU-GMP-Leitfadens sind die Aufgaben und Funktionen der Qualitätskontrolle in der Einleitung präzise beschrieben: „Die Qualitätskontrolle beschäftigt sich sowohl mit der Probeziehung, den Spezifikationen und dem Prüfen als auch mit der Organisation, der Dokumentation und dem Freigabeprozess, der sicherstellt, dass die notwendigen und relevanten Prüfungen durchgeführt werden und dass weder Materialen für den Einsatz freigegeben werden, noch dass Produkte für den Verkauf oder zur Auslieferung freigegeben werden, bis ihre Qualität ausreichend beurteilt wurde. Die Qualitätskontrolle ist nicht auf die Laborarbeiten beschränkt, sondern muss an allen Entscheidungen, die die Qualität des Produktes betreffen, beteiligt sein. Die Unabhängigkeit der Qualitätskontrolle von der Produktion wird als grundlegend für die zufriedenstellende Arbeit der Qualitätskontrolle angesehen." Daraus und aus der Arzneimittelgesetzgebung der verschiedenen Länder ergeben sich die folgenden wichtigsten Aufgaben der pharmazeutischen Qualitätskontrolle:

- Anwendung und Einhaltung der gesetzlichen Vorschriften in Bezug auf die Qualitätskontrolle, insbesondere des Arzneimittelgesetzes, der daraus resultierenden Verordnungen und der Arzneibücher,
- Ausarbeitung, Erstellung und laufende Ergänzung beziehungsweise Verbesserung von Spezifikationen,
- Probenahme, Prüfung und Freigabe von Einsatzstoffen (Rohstoffen), Zwischenprodukten, Wirkstoffen, Halbfertigwaren und Fertigarzneimitteln,
- Haltbarkeitsprüfungen an Fertigarzneimitteln, Wirkstoffen und evtl. an in Entwicklung befindlichen Produkten,
- Beteiligung an der Ausarbeitung und Genehmigung von in-Prozess-Kontroll-Methoden,

- Beteiligung an der Auswahl und Genehmigung eines Verfahrens für die Umarbeitung von Chargen, die durch die Qualitätskontrolle gesperrt wurden,
- abschließende Beurteilung der Chargendokumentation,
- Bearbeitung von Retouren und Entscheidung über deren evtl. Weiterverwendung,
- Beteiligung am System der Meldung, Beurteilung und statistischen Auswertung von Reklamationen und Meldung von Arzneimittel-Nebenwirkungen sofern sie auf Qualitätsmängel zurückzuführen sind,
- Beteiligung an der Erstellung und Genehmigung von Herstellvorschriften,
- Beteiligung an der Erstellung von Unterlagen für die Zulassungs- beziehungsweise Registrierungsunterlagen.

Aus dieser Auflistung ist die Vielfältigkeit der Aufgaben der Qualitätskontrolle ersichtlich. Sie ist an allen Prozessen der Entwicklung und Produktion bis zum Inverkehrbringen maßgeblich beteiligt, sobald dabei in irgendeiner Weise die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels betroffen ist. Natürlich sind auch die ursprünglichen Tätigkeiten der Qualitätskontrolle, die analytische Testung der Materialien, unter GMP durchzuführen. Wie in allen anderen bisher erwähnten Tätigkeiten gilt auch hier die allgemeine Vorgehensweise: Planen → Vorgaben erstellen → ausführen → gegen Vorgaben überprüfen → bewerten, wobei jeder einzelne Schritt ausreichend dokumentiert sein muss. Diese Vorgehensweise soll in diesem Bereich am Beispiel der in letzter Zeit intensiv diskutierten Handhabung von Ergebnissen außerhalb der Spezifikation (OoS → Out of Specification) besprochen werden.

Jede analytische Methode liefert Ergebnisse mit einer bestimmten Unsicherheit, die im Rahmen der Methodenvalidierung unter anderem bestimmt wird. Wird bei einer Prüfung ein Ergebnis gefunden, das nicht der Spezifikation entspricht, so gibt es prinzipiell mehrere Möglichkeiten worauf dies zurückgeführt werden kann:

- Probenahmefehler,
- analytischer Fehler bei der Methodendurchführung,
- gerätebedingter Fehler,
- Methodenstreuung,
- wirkliche Abweichung des Materials von der Spezifikation.

Nur bei einer wirklichen Abweichung des Materials wäre es gerechtfertigt, die Charge zu sperren und entweder zu vernichten oder aufzuarbeiten. Deshalb ist es aus wirtschaftlichen Gründen sehr wichtig, dass alle Anstrengungen unternommen werden zu verhindern, dass Chargen aus den anderen Gründen gesperrt werden müssen, obwohl ihre Qualität absolut der Spezifikation entspricht. Um zu verhindern, dass aus diesem wirtschaftlichen Druck heraus falsche Entscheidungen getroffen werden, gibt es von den Behörden, allen voraus der FDA, klare Regeln, wie in solchen Fällen vorgegangen werden muss. Einige wesentliche Aspekte dieser Regelungen werden im folgenden beschrieben.

Nach Vorliegen eines OoS-Ergebnisses bei Durchführung der vorgeschriebenen Analytik ist umgehend eine ausführliche Untersuchung zu starten. Dabei wird detailliert untersucht, ob die Voraussetzungen der Analytik und deren Durchführung fehlerfrei waren. Mögliche Fehlerquellen, die dabei untersucht werden, sind: nicht repräsentative Probenahme, falsche Probenlagerung, fehlerhafte Einwaage, fehlerhafte Verdünnungen, fehlerhafte Dokumentation von Daten, Bedienfehler, Gerätefehler, Kalibrationsfehler, fehlerhafte Auswertung, usw. Lässt sich bei dieser Untersuchung ein eindeutiger Fehler identifizieren, so wird das Ergebnis verworfen und die Analyse neu durchgeführt. Selbstverständlich muss auf den gefundenen Fehler mit adäquaten Maßnahmen reagiert werden, um zu vermeiden, dass er nochmals auftritt (zum Beispiel Schulung). Wenn es sich nicht beweisen ließ, dass dem ersten Ergebnis ein Fehler zugrunde lag, muss genau festgelegt werden, wie viel Wiederholanalysen nötig sind, um den „wahren" Wert zu bestimmen. Nachdem diese Anzahl schriftlich fixiert ist, werden die Analysen durchgeführt und die Ergebnisse zusammengestellt. Tritt dabei erneut ein OoS-Ergebnis auf, wird es analog wie das erste untersucht. Anschließend werden alle Ergebnisse gemittelt und zu dem Endergebnis zusammengefasst, das gegen die Spezifikation geprüft wird. Dieses beschriebene Vorgehen stellt nur den prinzipiellen Ablauf dar. Die detaillierten Vorgaben müssen den jeweils gültigen Regelwerken entnommen werden (Internet als Quelle).

2.6.4.6 **Auftragsfertigung und Auftragsanalytik**

Im Bereich der Auftragsfertigung und -analytik muss die auftraggebende Firma alles tun, um sicherzustellen, dass der Auftragnehmer alle Vorgaben von GMP erfüllt. Dazu zählt unter anderem eine intensive Überprüfung der Durchführung dieser Vorgaben im Rahmen von Audits und klare vertragliche Regelungen aller Einzelheiten der Zusammenarbeit, insbesondere die Regelung von Verantwortlichkeiten für alle Aktivitäten und Prozesse, z. B. Beistellung von Roh- und Einsatzstoffen.

2.6.4.7 **Beanstandungen und Produktrückrufe**

Jeder pharmazeutische Hersteller muss sicherstellen, dass alle Beanstandungen, sowohl interne als auch externe, intensiv und umfassend untersucht werden, und die Ursache der Beanstandung identifiziert wird. Daraus müssen adäquate Maßnahmen abgeleitet werden, die das Ziel haben, solche Fehler in Zukunft auszuschließen. In letzter Konsequenz kann es notwendig sein, im Rahmen der Patientensicherheit eine Produktcharge vom Markt zurückzurufen. Dazu müssen klare Ablaufanweisungen existieren, die unter anderem im Rahmen des Möglichen sicherstellen, dass alle Packungen, die auf den Markt ausgeliefert wurden, auch zurückkommen (Bilanzierung).

2.6.4.8 **Selbstinspektionen**

Eine wesentliche Bedeutung im Zusammenhang mit der pharmazeutischen Qualitätssicherung kommt den Selbstinspektionen zu. Damit soll sichergestellt werden, dass alle Anforderungen von GMP in der Firma ausreichend geregelt und vor allem umgesetzt werden. Auch hierbei müssen eindeutige Vorgaben für die Häufigkeit und den Umfang von Selbstinspektionen fixiert sein. Jede Selbstinspektion muss als Ergebnis einen Aktionsplan haben, in dem festgelegt wird, wie und bis wann die gefundenen Mängel abzustellen sind. Auch die Abarbeitung dieses Aktionsplan ist sorgfältig zu überwachen. Ein wesentlicher Aspekt dieser Selbstinspektionen ist es, firmenintern bei allen betroffenen Personen das richtige Verständnis für die Notwendigkeit und die Sinnhaftigkeit von GMP zu erzeugen. Nur so ist es möglich, die Anforderungen einer sicheren Arzneimittelherstellung unter den Regeln von GMP bei den beteiligten Personen zu verankern, damit GMP auch als Selbstverständlichkeit in das tägliche Handeln einfließen kann und nicht nur als unverständliche Behördenforderung angesehen wird.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Qualitätssicherung unter GMP sicherstellen muss, dass alle Prozesse und Entscheidungen transparent, schriftlich geregelt, durch saubere Dokumentation nachprüfbar und sicher ablaufen. Grundvoraussetzung dafür ist ein umfassendes Verständnis der Prozesse und der dabei eingesetzten Technik und eine klare und eindeutige Zuordnung von Verantwortung. Nur so ist Qualitätssicherung nicht aufgesetzt, sondern ein integraler Bestandteil des Gesamtprozesses.

2.7 Literatur

Betriebsverordnung für Pharmazeutische Unternehmer (PharmBetrV) vom 8. März 1985 (BGBl. I 1985, S. 546), zuletzt geändert durch § 35 Transfusionsgesetz vom 1. Juli 1998 (BGBl. I 1998, S. 1752).

Deutsche Gesellschaft für Geschichte der Pharmazie (DGGP), Sertürner Str. 9b, 48149 Münster.

Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln in der Fassung der Bekanntmachung vom 11. Dezember 1998 (BGBl. I 1998, S. 3586), zuletzt geändert durch Art. 23 GKV-Modernisierungsgesetz vom 14. 11. 2003 (BGBl. I 2003, S. 2190).

Gesetz über Medizinprodukte (MPG) vom 2. August 1994 (BGBl. I 1994, S. 1963), neugefasst durch Bekanntmachung vom 7. 8. 2002 (BGBl. I 2002, S. 3146); zuletzt geändert durch Art. 109 Achte Zuständigkeitsanpassungsverordnung vom 25. 11. 2003 (BGBl. I 2003, S. 2304).

Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz, TFG) vom 1. Juli 1998 (BGBl. I 1998, S. 1752).

Gesetz zur Umsetzung der Richtlinie 98/8/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Februar 1998 über das Inverkehrbringen von Biozid-Produkten (Biozid-Gesetz) vom 20. Juni 2002 (BGBl. I 2002, S. 2076).

Internetseite der Generaldirektion Unternehmen der Europäischen Kommission: http://pharmacos.eudra.org und http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/index.htm.

Internetseite der Europäischen Arzneimittelagentur: http://www.emea.eu.int/Inspections/MRA.html.

Richtlinie 2001/82/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemein-

schaftskodexes für Tierarzneimittel (Amtsblatt Nr. L 311 vom 28/11/2001 S. 1).
Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel.
Richtlinie 2003/94/EG der Kommission vom 8. Oktober 2003 zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Humanarzneimittel und zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate (Amtsblatt Nr. L 262 vom 14/10/2003 S. 22).
Transplantationsgesetz (TPG) vom 5. November 1997 (BGBl. I 1997, S. 2631); zuletzt geändert durch Art. 14 Achte Zuständigkeitsanpassungsverordnung vom 25. 11. 2003 (BGBl. I 2003, S. 2304).
G. L. Amidon et al.: A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. Pharm. Res. 1995, 12, 413–420.
G. S. Banker, C. T. Rohdes: Modern Pharmaceutics. Marcel Dekker Inc., New York, 2002.
K. Bauer, K.-H. Frömming, C. Führer: Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, 7. Aufl. Wiss. Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2002.
K. H. Bauer, K. Lehmann, H. P. Osterwald: Überzogene Arzneiformen. Wiss. Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1998.
Europäisches Arzneibuch, 4. Ausgabe, Deutscher Apothekerverlag Stuttgart; Govi-Verlag – Pharmazeutischer Verlag GmbH, Eschborn, 2002.
K. Hartke, E. Mutschler: DAB 9 Kommentar, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, Govi-Verlag GmbH Frankfurt, 1986.
H. A. Liebermann, L. Lachman, J. B. Schwartz (Hrsg): Pharmaceutical Dosage Forms, Tablets. Marcel Dekker, New York, 1990.
C. A. Lipinski et al.: Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. Adv. Drug Delivery Rev. 1997, 23 (1–3), 3–25.
P.-H. List: Arzneiformenlehre, 4. Aufl. Wiss. Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1985.
E. Nürnberg, P. Surmann (Hrsg): Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, 5. Aufl. Springer, Heidelberg, 1991.
M. J. Rathbone, J. Hadgraft: Modified-Release Drug Delivery Technology. Marcel Dekker Inc., New York, 2003.
W. Ritschel, A. Bauer-Brandl: Die Tablette, 2. Aufl. Editio-Cantor, Aulendorf, 2002.
R. C. Rowe, P. J. Sheskey, P. J. Weller: Handbook of Pharmaceutical Excipients. Deutscher Apothekerverlag Dr. Roland Schmiedel GmbH & Co, 2003.
H. Sucker, H. Asche: Pharmazeutische Technologie, 2. Aufl. Georg Thieme, Stuttgart, 1991.
R. Voigt: Pharmazeutische Technologie, 9. Aufl. Deutscher Apothekerverlag, Stuttgart, 2000.

3
Anforderungen an Produktionsanlagen und deren Betrieb

3.1
Grundlegende Begriffe und Konzepte der Qualitätssicherung

Michael Jahnke

Die Rahmenbedingungen der Herstellung von Arzneimitteln unterliegen den Vorgaben der Guten Herstellungspraxis (GMP = Good Manufacturing Practice), die 1968 erstmalig von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) formuliert und seitdem kontinuierlich in nationalen und internationalen Gremien weiterentwickelt wurden. Auf den von der WHO formulierten Prinzipien der GMP-Regelungen basiert die seit 1985 gültige Pharmabetriebsverordnung (PharmBetrV) für pharmazeutische Unternehmer in Deutschland. Die europaweiten Anforderungen für die Arzneimittelherstellung formulieren die seit 1991 verbindlichen EG-GMP Regeln (91/356/EWG), auf die die PharmBetrV seit 1994 als mitgeltende Unterlage verweist [3.1.1, 3.1.2, 3.1.3, 3.1.4, 3.1.5].

Die wesentliche Schlüsselforderung der genannten Regelwerke ist die Verpflichtung der Hersteller von Arzneimitteln, dafür Sorge zu tragen, dass alle Herstellungsvorgänge, soweit sie Gegenstand eines Zulassungsverfahrens waren, in Übereinstimmung mit den Angaben im Zulassungsantrag (so wie er von den Zulassungsbehörden gebilligt wurde) durchgeführt werden. Der Hersteller muss seine Herstellungsverfahren regelmäßig unter Berücksichtigung des wissenschaftlichen und technischen Fortschritts überprüfen. Falls sich Änderungen der Zulassungsunterlagen ergeben, ist dies den zuständigen Behörden vorzulegen [3.1.6, 3.1.7].

Demnach müssen Räumlichkeiten und Ausrüstung hinsichtlich ihrer Eignung überprüft werden (Qualifizierung), die verschiedenen Produktionsvorgänge nach vorher erstellten Anweisungen und Verfahrensbeschreibungen und in Übereinstimmung mit den GMP-Bestimmungen durchgeführt und jedes Herstellungsverfahren und jede wesentliche Änderung dieser Verfahren überprüft (Validierung) und geeignete (analytische) Verfahren zur Produktprüfung angewendet werden. Die GMP-Regelwerke weisen die Verantwortung für diese Maßnahmen der Leitung der Herstellung (Produktion) und der Leitung der Quali-

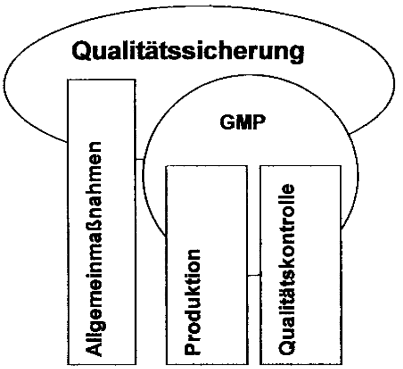


Abb 3.1.1 Zusammenhang von Qualitätssicherung und GMP-Regelungen.

tätskontrolle zu (Abb. 3.1.1). Mindeststandards für die praktische Durchführung der Qualifizierung und Validierung (Festlegung von Rahmenbedingungen, Überwachung vereinbarter Maßnahmen) sowie für deren Dokumentation (Prüfung und Autorisierung, Freigabe des Validierungs-Master-Plans, Erstellung und Freigabe eines Site-Master-Plans) und weitere Aspekte eines Qualitäts-Management-Systems werden dem gegenüber innerhalb eines übergreifenden Qualitätssicherungssystems festgelegt [3.1.8].

3.1.1 Der Validierungs-Master-Plan

Alle Qualifizierungs- und Validierungsaktivitäten sollten geplant und das Validierungsprogramm beschrieben werden. Diese Angaben erfolgen in einem Validierungs-Master-Plan.

Der Validierungs-Master-Plan ist eine kurze, präzise und deutliche Zusammenfassung der Validierungspolitik und der geplanten Validierungsaktivitäten eines pharmazeutischen Unternehmens [3.1.9]. Die Verantwortlichkeiten, die zu validierenden Einrichtungen, Anlagen, Ausrüstungen und Prozesse, Zeitrahmen und Verfahren zur Änderungskontrolle sind zu benennen sowie Verweise auf bestehende Dokumente aufzunehmen.

Der Validierungs-Master-Plan eignet sich dazu, den Validierungsstatus, z. B. in einer Liste der verfügbaren Geräte und Verfahren darzulegen sowie einen Jahresplan für die geplanten (Re)qualifizierungen aufzustellen.

Umfangreiche Projekte wie Gebäudeinstallationen, Abfülllinien, Umbauprojekte etc. können in einem zusammenfassenden Dokument als Projekt-Master-Plan unter Festlegung der geplanten Validierungsaktivitäten beschrieben werden.

In diesem Dokument wird auf die Unterscheidung von Qualifizierung und Validierung eingegangen, die Qualifizierungsphasen werden festgelegt, das Validierungskonzept vorgestellt, Verantwortlichkeiten benannt, Akzeptanzkriterien vorgegeben und Maßnahmen zur Änderungskontrolle und Dokumentation definiert.

3.1.1.1 Unterscheidung von Qualifizierung und Validierung

Qualifizierung ist die Beweisführung darüber, dass Ausrüstungsgegenstände einwandfrei arbeiten und tatsächlich zu den erwarteten Ergebnissen führen. Qualifizierungen sind demnach auf Geräte bezogen.

Validierung ist demgegenüber die Beweisführung in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der Guten Herstellungspraxis, dass Verfahren, Prozesse, Ausrüstungsgegenstände, Materialien, Arbeitsgänge und Systeme tatsächlich zu den erwarteten Ergebnissen führen. Validierungen sind demnach auf Produktionsprozesse bezogen und üblicherweise produktbezogen. Synonym wird häufig auch der Begriff Prozessvalidierung verwendet.

Bei einer prospektiven (Prozess)validierung werden neu einzuführende Produkte anhand der ersten Chargen im Produktionsmaßstab validiert. Vor Beginn der Produktion werden ggf. zusätzliche Prüfpunkte hinsichtlich Prozessdokumentation, IPK und Endkontrolle im Validierungsplan festgelegt. Üblicherweise wird an drei Validierungschargen nachgewiesen, dass der Produktionsprozess reproduzierbar verläuft.

Bei einer retrospektiven (Prozess)validierung werden Herstellungsprozesse aus dem Routinebetrieb anhand vorliegender Prozess- und Kontrolldaten aus üblicherweise 10 bis 30 Chargen bewertet.

Im Rahmen einer Qualifizierung/Validierung sollen zudem Festlegungen zur regelmäßigen Überprüfung (Requalifizierung und Revalidierung) der Aussagen (insbesondere Anforderungen, Akzeptanzkriterien) getroffen werden, um auf der Basis der Änderungskontrolle (Change-control-Verfahren) und dem technischen Fortschritt den aktuellen Stand anzupassen (s. auch Lebenszyklus-Modell).

3.1.1.2 Qualifizierungsphasen

Der Validierungs-Master-Plan enthält zudem Hinweise auf die organisatorische Struktur der Validierungsaktivitäten, die sich üblicherweise in die Phasen der Design-, Installations-, Funktions- und Leistungs-Qualifizierung gliedern [3.1.10].

- Unter Design-Qualifizierung (DQ) versteht man den dokumentierten Prozess der Überprüfung der Projektierungsdokumente auf Übereinstimmung mit den vorgegebenen Qualitäts- und Ausführungsanforderungen des Betreibers und die Einhaltung von GMP-Aspekten.
- Unter Installations-Qualifizierung (IQ) versteht man den dokumentierten Prozess der Überprüfung der Installation von als kritisch eingestuften Apparaten und Systemen einer Produktionsanlage auf Übereinstimmung mit den in der DQ genehmigten Plänen und Spezifikationen sowie die Zusammenstellung der technischen Dokumentation.
- Unter Funktions(Operational)-Qualifizierung (OQ) versteht man den dokumentierten Prozess der Überprüfung der Funktionen der Anlage, der verschiedenen Apparate und der Systeme gemäß der in der DQ genehmigten Planung und innerhalb der vorgegebenen Prozessparameter.

- Unter Leistungs(Performance)-Qualifizierung (PQ) versteht man den dokumentierten Prozess der Überprüfung von Leistungsparametern im geplanten Prozessablauf unter Einsatz von Produktionsmaterialien, geeigneten Ersatzmaterialien oder simulierten Produktionsverfahren.

In einem Validierungs-Master-Plan sollten auch Basisanforderungen an Maschinen/Anlagen sowie für die DQ, IQ, OQ, PQ formuliert werden. Dieses kann z. B. in Form von Formblättern oder Vorlagen erfolgen, die Mindestanforderungen an die einzelnen Projektphasen enthalten und die geräte- oder prozessspezifisch ergänzt werden können. Ein solcher Anforderungskatalog kann als Bestandteil der Auftragsbestätigung genehmigt und als DQ-Checkliste verwendet werden, d. h. die Übereinstimmung der Projektierungsdokumente mit den vorgegebenen Qualitäts- und Ausführungsanforderungen des Betreibers und die Einhaltung von GMP-Aspekten wird dokumentiert.

3.1.1.3 **Lebenszyklusmodell**

Das Design und damit der Qualifizierungszustand von Räumen und Anlagen, aber auch von produktspezifischen Prozessen (Prozessvalidierung) unterliegt ständigen Anpassungen und Änderungen. Während des Betriebs einer Anlage können sich Anpassungen des Designs oder der Ausstattung (z. B. neue Formatsätze) ergeben. Diese Änderungen sind kontinuierlich gegen den ursprünglich qualifizierten Zustand zu analysieren. Ergeben sich aus einer Risikoanalyse unzulässige Eingriffe in die Design-, Installations-, Funktions- oder Leistungs-Qualifizierung, so sind diese Elemente erneut im Rahmen einer Qualifizierung zu bewerten. Aus diesem Grund ist eine ursprüngliche Qualifizierung kein statisches Element, sondern einem Lebenszyklus unterworfen (Abb. 3.1.2). Während des Betriebs auftretende Änderungen durch Wartung, Kalibrierung, Umbauten etc., die über dokumentierte Verfahren angestoßen und autorisiert wurden (Änderungsmanagement, Change-control-Verfahren) sind gegen die ursprünglichen Anforderungen der Design-Qualifizierung zu bewerten. Üblicherweise sind Gerätevorschriften, Bedienungshinweise, Kalibrier- oder Wartungsfrequenzen an die geänderten Bedingungen anzupassen [3.1.11].

Solange die ursprünglich festgelegten Kriterien der Bedarfsanalyse und des Anforderungskatalogs mit Lasten- und Pflichtenheft nicht in unzulässiger Weise beeinträchtigt werden, kann die Anlage/das System weiter betrieben werden oder wird bei Nichterfüllung von Spezifikationen letztendlich außer Betrieb gesetzt.

Gleiches gilt entsprechend für die Prozessvalidierung (Abb. 3.1.3). Im Anschluss an die Entwicklung eines geeigneten Herstellungsverfahrens mit Optimierung der Abläufe und Anpassung an die benötigte Chargengröße (scale up) folgt die Prozessvalidierung. Während der Routineproduktion (während des Lebenszyklus eines Produkts) können sich aber Änderungen in der Prozessführung ergeben. Beispielsweise werden größere oder kleinere Chargen benötigt, die Qualität von Einsatzmaterialien ändert sich oder Anlagen werden ausgetauscht. Derartige Änderungen werden dokumentiert und im Hinblick auf die

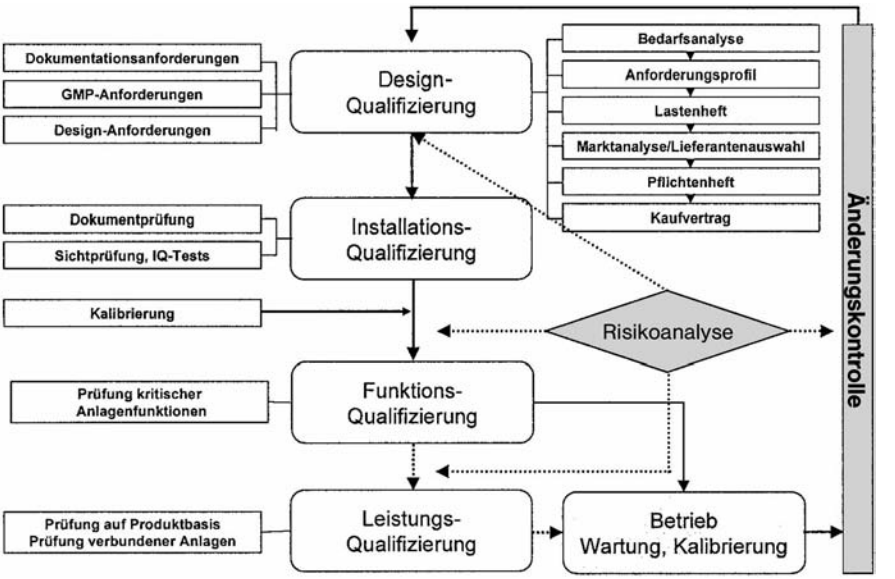


Abb. 3.1.2 Lebenszyklus von Anlagen und Räumen [3.1.10].

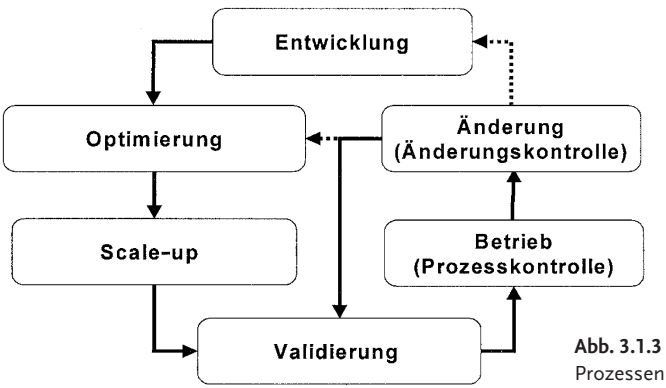


Abb. 3.1.3 Lebenszyklus von Prozessen [3.1.10].

Auswirkungen auf die Produktqualität und den validierten Zustand bewertet (Risikoanalyse).

3.1.2 Reinigungsvalidierung

Die Reinigungsvalidierung dient dem Nachweis, dass durch die Reinigungsverfahren zum einen Rückstände des Vorprodukts sowie ggf. Reinigungsmittelrückstände auf den produktberührenden Flächen des Equipments reproduzierbar auf ein akzeptables Maß reduziert werden und sichergestellt ist, dass das Equipment nach der Reinigung einen akzeptablen mikrobiologischen Status aufweist.

Für jedes Equipment ist zu bewerten, ob und in welchem Umfang eine Reinigungsvalidierung durchzuführen ist. Dabei sind insbesondere die folgenden Kriterien zu berücksichtigen:

A Kontakt des Equipments mit Produkt
Für Equipment ohne Kontakt mit Arznei- oder Hilfsstoffen kann auf eine Reinigungsvalidierung verzichtet werden.

B Gefahr der Kreuzkontamination
Wird zur Herstellung eines Produkts produktgewidmetes Gerät eingesetzt, so kann ebenfalls auf eine Reinigungsvalidierung verzichtet werden, ggf. sind mikrobiologische Untersuchungen sowie Untersuchungen zur Chargenreinheit durchzuführen.

C Anlagen gleicher Bauweise
Bei Anlagen gleicher Bauweise kann, sofern das Reinigungsverfahren identisch ist, eine Reinigungsvalidierung repräsentativ an einem Gerät durchgeführt werden.

D Änderungen von Equipmentdesign oder Prozessabläufen
Bei Änderungen des Equipmentdesigns oder der Produktionsabläufe muss bewertet werden, ob eine Reinigungsvalidierung bzw. Revalidierung notwendig ist.

3.1.2.1 **Reinigungsverfahren**

Um die Validität eines Reinigungsverfahrens mittels einer Reinigungsvalidierung zu überprüfen, muss das Reinigungsverfahren des jeweiligen Equipments zuvor in einer Reinigungsvorschrift bzw. -anweisung definiert werden. Die Reinigung hat entsprechend dieser Vorschrift zu erfolgen und muss jeweils dokumentiert werden.

Die Validität des Reinigungsverfahrens soll durch eine Reinigungsvalidierung nachgewiesen werden. Die Durchführung einer Reinigungsvalidierung kann nach dem Worst-case-Konzept, produktspezifisch oder substanzspezifisch erfolgen. Die Durchführung unterscheidet sich dabei lediglich in der Auswahl der Leitsubstanz (Tabelle 3.1.1).

Vorzugsweise sollte die Reinigungsvalidierung nach dem Worst-case-Konzept durchgeführt werden. Dabei muss eine Leitsubstanz festgelegt werden, auf deren Rückstände im Zuge der Reinigungsvalidierung geprüft wird.

Tabelle 3.1.1 Konzepte für eine Reinigungsvalidierung.

Konzept	Leitsubstanz
Worst-case-Konzept	Auswahl aus allen Produkten mit Equipmentkontakt
Produktspezifisch	Auswahl aus der Zusammensetzung des Produkts
Substanzspezifisch	betrachtete Substanz

Daneben muss ein worst case maximum carry over (MACO) berechnet werden, der angibt, wie viel Rückstand höchstens in einer Folgecharge bzw. der ersten Teilmenge einer Folgecharge erscheinen darf. Aus diesem MACO-Wert wird ein maximal zulässiger Rückstand pro produktberührender Oberfläche auf dem Equipment (MR) berechnet.

Bei der Durchführung der Reinigungsvalidierung wird geprüft, ob der tatsächlich gefundene Rückstand an Leitsubstanz auf dem Equipment pro Oberfläche kleiner ist als der maximal zulässige Rückstand pro Oberfläche.

Im Rahmen des Worst-case-Konzepts ist eine Leitsubstanz zu ermitteln. Die Ermittlung kann nach dem Risikoprioritätszahl(RPZ)-Konzept erfolgen. Dabei wird die Löslichkeit des Arzneistoffs in Wasser berücksichtigt, dessen Toxizität/Wirksamkeit (minimale humantherapeutische Dosis) und dessen prozentualer Anteil in der Formulierung. Für jeden der drei Risikofaktoren wird ein Zahlenwert (Risikozahl = RZ) ermittelt. Diese drei Zahlen werden multipliziert und ergeben, ggf. unter Berücksichtigung weiterer Sicherheitsfaktoren, die sog. Risikoprioritätszahl (RPZ).

Weiterhin ist die kleinste Chargengröße des nachfolgenden Produkts und die produktberührende Oberfläche zu berücksichtigen, um die Menge an Rückstand zu berechnen, die maximal in den kritischen Produktionseinheiten des Folgeprodukts erscheinen darf. Dabei ist das strengste der drei folgenden Kriterien zu erfüllen:

1. Es dürfen nicht mehr als 0,1% (1/1000) der normalen therapeutischen Dosis von einem Produkt in der höchsten Tagesdosis eines Folgeprodukts vorhanden sein (Dosiskriterium).
2. Es dürfen nicht mehr als 10 ppm (parts per million) des Vorprodukts im Folgeprodukt enthalten sein.
3. Nach der Reinigung dürfen keine sichtbaren Rückstände auf den produktberührenden Oberflächen erkennbar sein.

Für die Überprüfung der Reinigung kommen mehrere Möglichkeiten in Frage. Für jedes Equipment wird das Verfahren der Prüfung speziell festgelegt.

Im Rahmen der Reinigungsvalidierung hat nach der Reinigung in jedem Fall eine visuelle Kontrolle auf Rückstände des Vorprodukts stattzufinden (Visually-clean-Kriterium).

Wenn das Visually-Clean-Kriterium das strengste Kriterium bei der Berechnung des maximal zulässigen Rückstands darstellt, kann ggf. auf weitere Überprüfungen des Reinigungszustands nach Reinigung verzichtet werden. Voraussetzung dafür ist jedoch, dass die Equipmentteile visuell gut kontrollierbar sind.

Wenn eine optische Kontrolle als nicht ausreichend zur Beurteilung von Produktrückständen angesehen werden kann, so ist die Abwischmethode (Swap-Test) als Methode der ersten Wahl zur Detektion von Rückständen anzusehen. Dabei werden von einer 100 cm^2 großen Fläche durch Abwischen mit einem mit Lösungsmittel getränktem Tupfer Proben genommen.

Beim Spülverfahren ist nach Abschluss der regulären Reinigung ein zusätzlicher Spülgang mit einem geeigneten Lösungsmittel durchzuführen, welches

dann aufgefangen und auf Rückstände analysiert wird. Die Spülmethode ist insbesondere zur Überprüfung schwer zugänglicher Stellen angezeigt.

Neben der Prüfung auf etwaige Rückstände sollte im Rahmen von Reinigungsvalidierungen auch eine mikrobiologische Erhebung der produktberührenden Equipmentteile nach Reinigung erhoben werden.

3.1.3 Prozessvalidierung

3.1.3.1 Produktionsbegleitende Validierung

Neu einzuführende Produkte werden üblicherweise anhand der ersten 3 Chargen im Produktionsmaßstab validiert. Der Produktionsprozess soll so gestaltet werden, dass potenzielle Risiken für die Produktqualität ausgeschlossen, zumindest aber minimiert werden. Damit wird eine wesentliche Forderung gültiger nationaler und internationaler Richtlinien erfüllt, wonach die produktionsbegleitende Validierung den dokumentierten Nachweis darüber erbringt, dass ein Prozess mit hoher Sicherheit zu Produkten reproduzierbarer Qualität führt.

Um diesen Nachweis erbringen zu können, müssen allerdings potenzielle Risiken des Herstellungsprozesses bekannt sein. Mit dem Inkrafttreten des Annex 15 des EG-GMP-Leitfadens ist die Durchführung einer Risikoanalyse eine verbindliche GMP-Forderung für die pharmazeutische Industrie.

3.1.3.2 Risikoanalyse

Die Aktivitäten der Risikoanalyse sind dabei auf die Identifizierung/Abschätzung einer möglichen Gefährdung (hazard analysis) und die Identifizierung/Festlegung von kritischen Prozesspunkten, die es erlauben, steuernd/regelnd einzugreifen, um die Gefährdung zu verhindern bzw. auf akzeptables Maß zu reduzieren (control points), ausgerichtet.

Wird zudem noch die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Fehlers/Risikos, der Schweregrad des Fehlers und seine Entdeckungswahrscheinlichkeit berücksichtigt, so kann über die Berechnung einer Risikoprioritätszahl eine Rangfolge von Gegenmaßnahmen festlegt werden.

Zur Durchführung von Risikoanalysen im pharmazeutischen Umfeld haben sich verschiedene Methoden bereits etabliert [3.1.14]: Die FMEA-Methode (Failure Mode Effect Analysis), bei der die Analyse ingenieurtechnischer Prozesse, die Fehlerbaumanalyse zur Bewertung (elektronischer) Steuerungsprozesse und das HACCP-Konzept (Hazard Analysis and Critical Control Points), das sich aus der Lebensmitteltechnologie und dort aus unmittelbar hygienischen Aspekten heraus entwickelte, betrachtet werden [3.1.15].

Die Forderung einer Risikoanalyse der Herstellungsprozesse ist mittlerweile in der Kosmetikindustrie verbindlich vorgeschrieben und das HACCP-Konzept wird hierfür angewendet. In der pharmazeutischen Industrie werden die Herstellungsprozesse auf der Grundlage der GMP-Bestimmungen kritisch bewertet und validiert. Allerdings fehlt oft ein strukturiertes Vorgehen und die Doku-

mentation der Befunde. Die amerikanische Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) verlangt seit 1998 die Anwendung des HACCP-Konzepts zur Risikoanalyse der Herstellungsverfahren von Medizinprodukten. Auf den Internetseiten der FDA wird die Einführung dieses Konzepts auch für die Herstellung weiterer pharmazeutischer Präparate diskutiert [3.1.16, 3.1.17].

Eine solche Risikoanalyse (hazard analysis) und Überwachung kritischer Kontrollpunkte (critical control point) führt zu einem präventiven Überwachungssystem und gilt als wirksames Konzept zur Qualitätssicherung sowohl im Hinblick auf hygienische als auch technische Parameter, die auf die Produktqualität einwirken können.

Darüber hinaus kann das HACCP-Konzept für die Produktetablierung, beim Scale-up vom Pilot- in den Fertigungsmaßstab oder für die Vorbereitung eines produktspezifischen Validierungsplans eingesetzt werden. Hierbei wird die Risikoanalyse auf die Überprüfung von Dokumenten wie z. B. Herstellungs- und Prüfanweisungen, Spezifikationen, Verfahrensanweisungen, Methodenvalidierungen, Zulassungsdossiers oder Laborberichte ausgeweitet [3.1.18, 3.1.19, 3.1.20, 3.1.21].

Technische Spezifikationen beinhalten Dokumente, die für die Herstellung (Abfüllung und Verpackung), Prüfung und Freigabe des Produkts sowie für die Spezifikationen aller Bestandteile benötigt werden. Zudem sind Zusatzinformationen zu bewerten, die gebraucht werden, um Unterschiede in den Anforderungen verschiedener Wirtschaftskreise zu erfüllen. So stellen die USA in der Regel weitreichendere Anforderungen an produktspezifische Validierungen als die europäischen Zulassungsbehörden, die üblicherweise Worst-case-Betrachtungen zulassen.

Nicht zuletzt wird für jedes Produkt eine bestimmte, gleichbleibende Qualität hinsichtlich der Gebrauchssicherheit des gelieferten Produkts und der Einhaltung der Spezifikationen verlangt. Die Analyse der notwendigen Dokumente und des vorgeschlagenen Herstellungsprozesses hilft dabei, einen produktspezifischen Validierungsplan vorzubereiten.

3.1.3.3 Durchführung einer Risikoanalyse nach dem HACCP-Konzept

Das formalisierte HACCP-Konzept basiert auf der Überprüfung und Bewertung von Prozessen/Prozessschritten auf der Grundlage von sieben Parametern. Jeder Prozess(teil)schritt ist vor dem Hintergrund jeder der sieben Aspekte zu bewerten.

Analyse und Identifizierung potenzieller Risiken (Hazard Analysis) Der gesamte Herstellungsprozess wird auf jeder einzelnen Stufe von seinem Beginn (Ausgangs- und Rohstoffe, Primärpackmittel etc.) bis zum Fertigprodukt auf potenzielle Risiken überprüft. Eine solche Risikoanalyse ist produkt- und verfahrensspezifisch durchzuführen und sollte (mindestens) folgende Aspekte umfassen:

- Raum- und Personalsituation (Hygiene)
  Eignung von Gebäude, Raum, Beeinflussung durch Nebenräume, Luftführung, Raumausstattung

- Personal- und Materialfluss
  Anzahl/Schulungsstatus des Personals, Personalhygiene, Desinfektionsverfahren, Rohstoffqualität, Prozesswasserqualität
- Umgebungsbedingungen
  Lagerung, jahreszeitliche Beeinflussung, Anlagenhygiene, Kreuzkontamination
- Materialspezifikationen
  Qualifizierungsstatus, Validierung
- Anlagentechnische Aspekte
  Maschinenwartung, Kalibrierung.

Alle diese Faktoren können auf einen definierten Qualitätsstandard einwirken und diesen beeinflussen. Die Hygienesituation, als spezieller Fall eines kontrollierten Prozesses, ist dabei als Regelkreis zu verstehen (Abb. 3.1.4). Ein definierter Zustand (Hygienesituation) wird durch vielfältige Umweltfaktoren beeinflusst. Regelmäßige Kontrollen (mikrobiologische Umgebungskontrolle) analysieren ständig den Zustand der Hygienesituation bzw. des generellen Qualitätsstandards über einen Vergleich von Ist-Zustand und Soll-Zustand. Korrektive Maßnahmen greifen schon bei Warnwerten, die eine Tendenz zum Abgleiten aus den vordefinierten Zuständen erkennen lassen. Dabei sind, vor dem Hintergrund einer integrativen Systemsteuerung, die Auswirkungen von Korrekturmaßnahmen auf andere Systembestandteile zu analysieren.

Bestimmung der kritischen Kontrollpunkte (Critical Control Points) Kritische Kontrollpunkte sind die örtlichen Gegebenheiten, Praktiken, Tätigkeiten oder Verfahren, an denen regulierend eingegriffen werden kann, um ein erkanntes Risiko zu mindern oder ihm vorzubeugen. „Kontrolle“ ist hierbei zu verstehen als

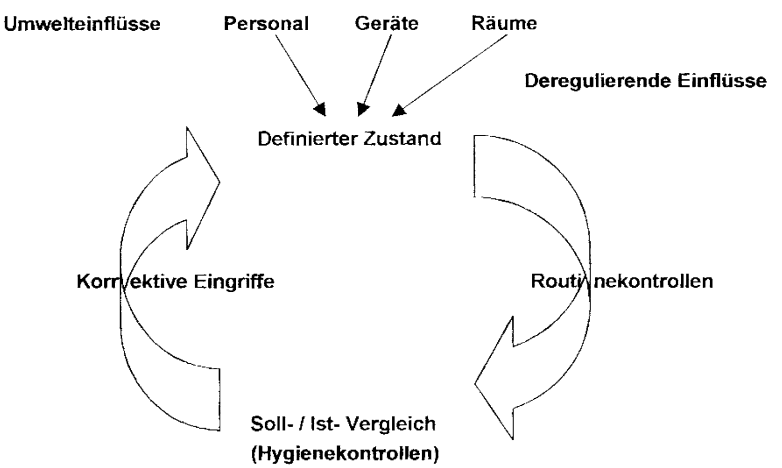


Abb. 3.1.4 Darstellung der Beeinflussung eines definierten Zustands (Hygienesituation) durch deregulierende Einflüsse (Umgebungsfaktoren).

„beherrschen“ (unter Kontrolle haben) und nicht im Sinne von „prüfen“ oder „testen“. Ein Prozessschritt, ein Rohstoff etc. muss daraufhin bewertet werden, ob die voraussehbaren Risiken über Kontrollmechanismen beherrschbar sind.

Der Zusammenhang und die gegenseitige Abhängigkeit von Prozess- (Herstellungsprozess) und Umweltbedingungen (Umwelteinflüsse) auf die zu erreichende Hygienesituation müssen analysiert werden, um nachfolgend in der Lage zu sein, diese Grobuntergliederung auf direkt (und indirekt) beteiligte Prozessfaktoren und Umweltfaktoren zerlegen zu können.

Für jeden einzelnen Prozess- und Umweltfaktor muss eine Risikobewertung durchgeführt werden. Ziel einer derartigen Bewertung ist es, Risiken zu erkennen, das Problem zu beschreiben (um es z. B. mitteilbar/schulbar zu machen), es zu bewerten, zu eliminieren oder, wo dies nicht möglich ist, geeignete Kontrollmechanismen (z. B. durch beschreibende Verhaltensanweisungen) aufzubauen.

Über den formalisierten Weg des HACCP-Konzepts wird jeder einzelne Prozessschritt oder jede Komponente heruntergebrochen auf produktspezifische oder allgemeine (z. B. anlagenspezifische) und insbesondere hygienische Risiken. Über ein derartiges Vorgehen wird auch erreicht, dass Einflussgrößen von potenziellen Risiken eingeschätzt, Warn- oder Grenzwerte für Kontrolluntersuchungen definiert und Eignungskriterien spezifiziert werden können.

Risiken, das dürfen und sollen nicht zwangsläufig nur Hygienerisiken im engeren Sinne sein, müssen integriert bewertet und kontrolliert werden. Ihre Einflussgrößen werden relativ gewichtet, indem z. B. auch die Belange unterschiedlicher Fachabteilungen berücksichtigt werden (Abb. 3.1.5):

- Herstellung
  Einbringung von Aspekten/Risiken, die im Herstellungsprozess auftreten können
- Hygienebeauftragte
  Bewertung des Status von (Hygiene)-Schulungen, Trenddaten der mikrobiologischen Kontrolle von Luft, Oberflächen, Geräten und Prozesswasser
- Validierung
  Bewertung des Qualifizierungs- und Validierungszustands von Geräten und Prozessen inklusive deren Dokumentation (DQ, IQ, OQ, PQ)
- Biologie
  Überprüfung der Anwendbarkeit und des Validierungszustands mikrobiologischer Prüfverfahren
- Analytik
  Überprüfung der Anwendbarkeit und des Validierungszustands analytischer Prüfverfahren für In-Prozess-Kontrollen und Endproduktprüfungen
- Zulassung
  Vergleich der Angaben in technischen Dossiers mit den Herstellungs- und Prüfanweisungen
- Technik
  Bewertung ingenieurtechnischer Aspekte (z. B. Dosiergenauigkeit) sowie Wartungs- und Kalibrierungszustand von Geräten.

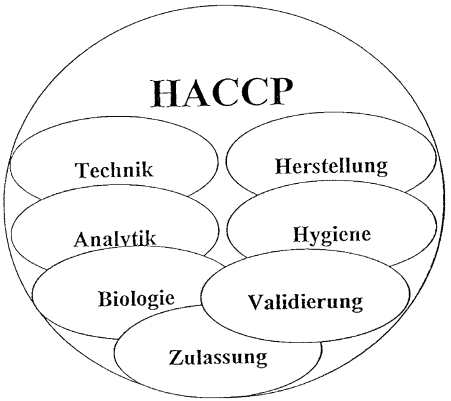


Abb. 3.1.5 Das HACCP-Team besteht aus Fachleuten unterschiedlicher Disziplinen.

Sind Risiken nicht völlig zu unterbinden, so müssen nachgeschaltete Kontrollstrategien entwickelt und etabliert werden. Das Ziel muss immer die Sicherung des Gesamtherstellungsprozesses sein.

Es sind zwei Arten kritischer Kontrollpunkte zu unterscheiden:

- CCP 1 garantiert als absolut wirksamer Kontrollpunkt die Beherrschung eines Risikos. In der Regel ist dies in hygienischer Hinsicht eine Erhitzung (z. B. Sterilisation) oder eine pH-Wert-Absenkung; eine Kühlung kann nicht als geeignet angesehen werden, ein Risiko völlig auszuschließen.
- CCP 2 ist ein Kontrollpunkt, an dem (wie bei der Kühlung) ein Risiko zwar vermindert (z. B. Unterdrückung der Keimvermehrung) aber nicht vollständig beseitigt werden kann. In einem solchen Fall sollten nachgeschaltete Prüfaspekte zu einer Kontrolle eines potenziellen Risikos führen.

Definition von Warn- und Grenzwerten Grenzwerte dienen als Kriterien zur Bewertung, ob ein Prozess(schritt) an einem bestimmten Kontrollpunkt unter Kontrolle ist. Um frühzeitiges und stufenweises Handeln zu ermöglichen, sind Warnwerte und Alarmpläne bei außergewöhnlichen Ereignissen zu definieren. Die Wirksamkeit derart festgelegter Maßnahmen ist zu überprüfen (validieren). Die Grenzwerte für z. B. physikalische, chemische oder (mikro)biologische Größen sind wiederzugeben (Temperatur, Zeit, Wasseraktivitätswert a_w, pH-Wert etc.) und in ihrer Aussagekraft zu bewerten.

In-Prozess-Kontrolle Die In-Prozess-Kontrolle beinhaltet die Beobachtung der aufgestellten kritischen Grenzwerte und ist im Sinne eines Warnvorgangs zu verstehen, der eine Korrektur des außer Kontrolle geratenen Prozesses noch während des Ablaufs gestattet (z. B. Ansatzanalytik, Leerfahren einer Abfülllinie nach längerem Stillstand, Druck- und Codierfarbenqualität etc.). Auch hier sind deren Grenzwerte und Aussagekraft zu bewerten.

Im Zusammenhang mit einer geeigneten In-Prozess-Kontrolle ist das Konzept der PAT (Process Analytical Technology) zu sehen. PAT wird als ein System verstanden, innerhalb der Prozessentwicklung, der Überwachung und der

Kontrolle pharmazeutischer Herstellprozesse zeitnahe (analytische) Messungen kritischer Qualitäts- und Operationsattribute von Ausgangsstoffen, In-Prozess-Parametern und Prozessen einzurichten, mit dem Ziel, die Qualität des Fertigprodukts sicherzustellen [3.1.22]. Wird dieses Konzept bereits bei der Entwicklung und Einführung neuer Produkte berücksichtigt, lassen sich Verfahren etablieren, mit denen eine Echtzeitfreigabe (real time release), d. h. parametrische Freigabe, erreicht werden kann. Anstatt am Ende des Herstellungsprozesses eine Freigabeuntersuchung an repräsentativen Prüfmustern durchzuführen, wurde der gesamte Herstellungsprozess lückenlos kontrolliert, sodass die Produktqualität per analytischer Parameter bestätigt ist.

Die statistische Aufbereitung von Keim- und Partikelstatus über lange Zeiträume und unter Produktions- und Ruhebedingungen von Räumen, des Personals, der maschinellen Ausrüstung, des Produktionsumfelds und des Prozesswassers führen zu einer genauen Kenntnis über den Hygienestatus der Produktionsfaktoren. Trendbeobachtungen ermöglichen es, frühzeitig Gegenmaßnahmen einzuleiten. Hierüber wird ein vorbeugendes, stufenweises Reagieren auf Veränderungen möglich und eine Risikovermeidung und Risikokontrolle wird der Schadensbegrenzung vorgezogen.

Die In-Prozess-Kontrolle ist damit die entscheidende Operation und das Kernstück des HACCP-Konzepts. Es ist zu analysieren, wer zu welchem Zeitpunkt und mit welcher Kompetenz Korrekturen durchführen bzw. einleiten kann.

Festlegung von Korrekturmaßnahmen Die Beobachtung der spezifizierten kritischen Grenzwerte ist im Sinne eines Warnvorgangs zu verstehen. Noch während des laufenden Prozesses sind Korrekturmaßnahmen einzuleiten, sobald die In-Prozess-Kontrolle anzeigt, dass der Prozess an einem CCP außer Kontrolle gerät. Derartige Maßnahmen sind festzulegen und in ihrer Potenz zu bewerten, den Prozess in einer festzulegenden Zeitspanne wieder in einen zulässigen Status zu bringen.

Bestätigungssystem (Verifizierung) Maßnahmen sind zu bewerten, mit deren Hilfe überprüft werden soll, ob das aufgebaute HACCP-System (und damit der Prozess) fehlerfrei funktioniert. Eine solche Systemkontrolle wird z. B. durch Untersuchungen von Endproduktstichproben oder Analysen an bestimmten CCP (z. B. Keimgehaltsbestimmungen vor/nach Filtrationsschritten) möglich. Die Überprüfung des Prozessumfelds (mikrobiologische Umgebungskontrolle) gehört ebenfalls zum Bestätigungssystem.

Dokumentationssystem Der Prozess oder seine Teilschritte sind daraufhin zu überprüfen, ob sichergestellt ist, dass erhobene Befunde gesammelt und in geeigneter Weise gesichert werden und sie einen raschen Zugriff zu jeder gewünschten Information gestatten.

Die Dokumentation von Abweichungen vom festgelegten Prozess, deren Auswertung und Konsequenz (Fehlerhäufigkeit) ist zu bewerten, um ggf. Trends zu erkennen.

Lfd.-Nr.	Geräte-/Anlagenfunktion	Lfd.-Nr.	Geräte-/Anlagenteil	Risiko im Hinblick auf Produktfertigung oder Funktion	kritisch		Maßnahme zur Risikominderung	Risiko durch Maßnahme kontrolliert		Regelwerke/ Dokument
					ja	nein		ja	nein	
Prozessschritt: _____										
1		1.1								

Abb. 3.1.6 Beispiel einer HACCP-Tabelle, in der die (Teil)-Prozesse auf Risiken überprüft und bewertet werden.

3.1.3.4 **Dokumentation einer HACCP-Analyse**

Das HACCP-Konzept ist sinngemäß auf alle Prozessschritte des Herstellungsverfahrens, also Wareneingangskontrolle, Einwaage, Ansatz, Sterilfiltration, Abfüllung, Sterilisation, Konfektionierung, Lagerung und Versand anzuwenden. Ausgehend von einem Prozessschema der Herstellung wird jeder Prozessschritt in seine Einzelmaßnahmen zergliedert und hinsichtlich der zu beachtenden Risiken analysiert. Die Resultate werden in einer Tabelle dokumentiert (Abb. 3.1.6). Der Zusammenhang zwischen dem Prozessschema und der HACCP-Tabelle wird durch eine eindeutige Nummerierung gewährleistet (Spalte 1). Die Geräte-/Anlagenfunktion wird in Spalte 2 benannt. Die Unterprozesse bzw. die betroffenen Geräte-/Anlagenteile werden in den nachfolgenden Spalten nummeriert und benannt. Es wird festgelegt, welches Risiko im Hinblick auf die Produktfertigung oder Geräte-/Anlagenfunktion vorliegt oder vorliegen kann (Spalte 5). Das Risiko wird in der nachfolgenden Spalte dahingehend bewertet, ob ein Risiko zu einer Beeinträchtigung der Produktqualität oder -sicherheit führen kann (kritisch) oder nicht (unkritisch). Für alle kritischen Risiken müssen Maßnahmen zur Risikominderung etabliert sein (Spalte 8). Es folgt eine Bewertung, ob ein Risiko durch die etablierte Maßnahme kontrolliert ist oder nicht. Ein Risiko kann dabei durch organisatorische Maßnahmen (Verfahrensanweisungen etc.), Validierungsstudien oder nachgeschaltete Kontrollpunkte kontrolliert sein. Die letzte Spalte führt relevante Regelwerke (Validierungsstudien, Verfahrenshinweise etc.) auf.

3.1.3.5 **Produktspezifischer Validierungsplan (Corrective Action Plan)**

Ein als kritisch eingestufter Herstellungsschritt muss im kontrollierten Status vorliegen oder durch nachfolgende Aktionen (z. B. Prüfungen) kontrollierbar sein. Ist dies nicht der Fall, sind Maßnahmen zu ergreifen, um zu einem kontrollierten Zustand zu gelangen.

Für einen produktspezifischen Maßnahmenplan werden derartige, unkontrollierte Aspekte definiert und Methoden bzw. Verfahren festgelegt, die einzuleiten sind, um zu einem kontrollierten Zustand eines potenziellen Risikos zu gelangen. Dieser produktspezifische Maßnahmenplan stellt den, auf einer Risikoanalyse basierenden, Validierungsplan für das Produkt dar.

3.1.3.6 **Retrospektive Validierung**

Zur Herstellung pharmazeutischer Präparate werden qualifizierte Geräte, Anlagen und Prozesse (z. B. Validierung des aseptischen Herstellungsprozesses mittels Nährmedienabfüllungen) eingesetzt. Der produktbezogene Nachweis einer reproduzierbaren pharmazeutischen Herstellung kann neben einer prospektiven oder begleitenden Prozessvalidierung auch über Verfahren einer Rohdatenauswertung der Herstellungs- und Prüfdokumentation erfolgen. Folgende Anforderungen hinsichtlich der Chargen, welche im Rahmen der Validierung betrachtet werden, sollten beachtet werden:

- Die Anzahl an Chargen für die Validierung sollte in Abhängigkeit von der Anzahl an jährlich produzierten Chargen gewählt werden. Als Richtwert gelten 10 Chargen, mind. jedoch 3 Chargen.
- Die Chargen für die retrospektive Validierung sollten fortlaufend produziert worden sein.
- Es sollten möglichst die zuletzt gefertigten Chargen betrachtet werden.
- Die Zeitspanne zwischen der ersten und letzten ausgewerteten Charge sollte 3 Jahre nicht überschreiten.
- Sind saisonale Einflüsse auf den Prozess zu erwarten, sollte die Validierung alle Jahreszeiten abdecken.

Die Daten der zuvor festgelegten Chargen werden zusammengetragen und tabellarisch und/oder grafisch dargestellt, irreguläre Daten müssen begründet und beurteilt werden. Ein Bericht zu einer retrospektiven Prozessvalidierung enthält mindestens:

- eine Prozessdarstellung (Flussdiagramm)
- ggf. Risikoanalyse, Festlegung kritischer Prozessschritte
- Auflistung der untersuchten Chargen
- Zusammenstellung der verwendeten Geräte und der Prozessparameter kritischer Prozessschritte
- Zusammenstellung der Ergebnisse der In-Prozess-Kontrolle und Endkontrolle (u. U. auch Rohstoff-, Stabilitätsuntersuchungen) mit grafischer Darstellung
- Angabe von Grenzwerten der IPK und Spezifikationen der Endkontrolle
- analytische Methoden
- Begründung und Beurteilung von irregulären und von den Vorgaben abweichenden Daten
- Änderungen bezüglich des untersuchten Prozesses.

Ein Prozess gilt als retrospektiv validiert, wenn der dokumentierte Nachweis erbracht wurde, dass er reproduzierbar ein Produkt liefert, welches den festgelegten Spezifikationen entspricht.

Bei Änderungen des Herstellungsverfahrens, der Zusammensetzung des Produkts oder des verwendeten Equipments muss eine Revalidierung erfolgen.

3.1.4 Grundlagen der Computervalidierung

Die Erfüllung von Gesetzen, Qualitäts- und Zertifizierungsstandards ist neben der Qualitätssicherung einer der wichtigsten Gründe für die Validierung von computerisierten Systemen.

Regelwerke über die GxP – z. B. GMP, GLP (Gute Labor Praxis), GCP (Gute Klinische Praxis) – sollen sicherstellen, dass Produkte und Dienstleistungen, die im Bereich der Gesundheitspflege eingesetzt werden, fortlaufend entsprechend ihrem beabsichtigten Gebrauch hergestellt und kontrolliert werden [3.1.23]. Jedes pharmazeutische Produkt benötigt in der Regel zuerst die Zulassung der entsprechenden Gesundheitsbehörde. Die Richtlinien sind aus den entsprechenden behördlichen Veröffentlichungen zu ersehen.

Die Inhalte von Qualitätsstandards wie der ISO 9000 Serie sind allgemein für die Entwicklung, Produktion und Wartung von Produkten und Dienstleistungen formuliert. Speziell ISO 9000-3 wird als Leitfaden bei Entwicklung, Produktion und Wartung von Softwareprodukten eingesetzt.

Der GAMP (Guide for Validation of Automated Systems in Pharmaceutical Manufacture) hat sich inzwischen zum Standardwerk für die Validierung von computerisierten Systemen entwickelt und eine breite Akzeptanz erlangt.

Hierin sind die Anforderungen bzgl. Ausschreibungen, Lieferantenaudit, Gestaltung des Lastenhefts etc. integriert.

Für die Validierung von computerisierten Systemen sind die jeweils gültigen gesetzlichen Regelungen anzuwenden, z. B.:

- PharmBetrV
- EG-Leitfaden einer guten Herstellungspraxis (Richtlinie 91/356/EEC)
- Code of Federal Regulations 21 CFR Part 210 – Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Processing, Packing or holding of Drugs
- Code of Federal Regulations 21 CFR Part 211 – Current Good Manufacturing Practice for finished pharmaceuticals
- Code of Federal Regulations 21 CFR Part 11 – Electronic records, electronic signature.

Außerdem sind spezielle Regelwerke für computerisierte Systeme zu beachten, z. B.:

- EU GMP Leitfaden – Annex 11: „Supplementary guidelines for computerized systems“
- Leitfaden einer guten Herstellungspraxis der PIC: „Ergänzende Leitlinien für computergestützte Systeme“
- PIC/S Dokument PI 011-1 (14. 1. 2002) Guidance „Good practices for computerised systems in regulated GxP environments“
- Guide to inspection of computerized systems in drug processing
- GAMP: Guide for good automated manufacturing practice.

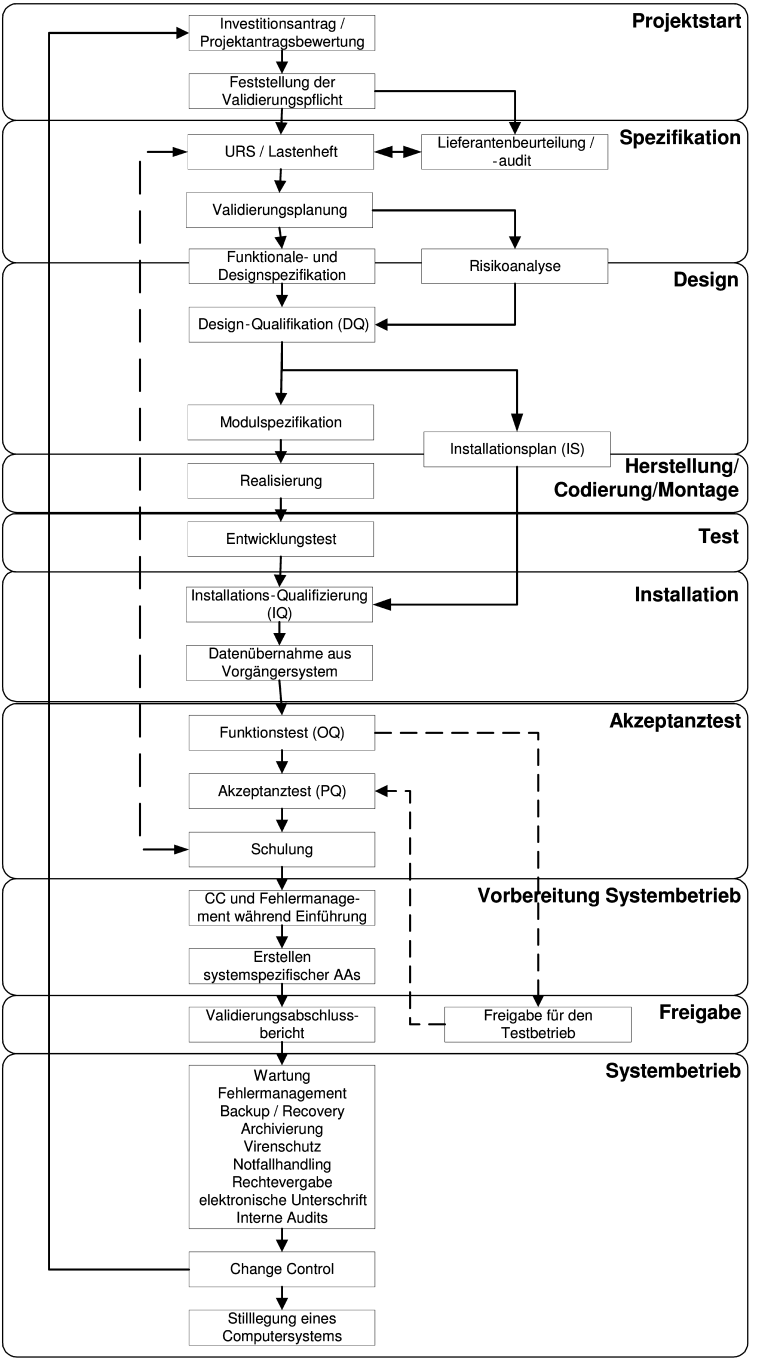


Abb. 3.1.7 Phasen eines Projekts zur Computervalidierung.

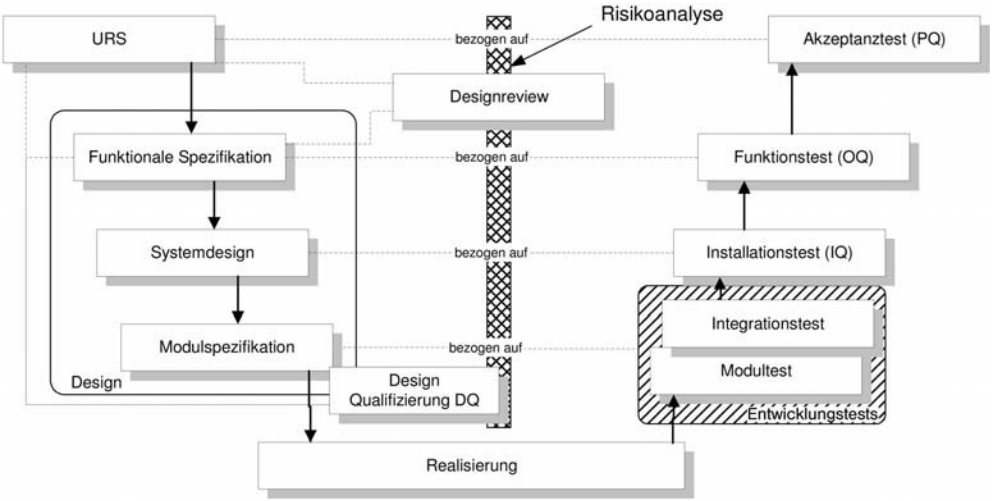


Abb. 3.1.8 V-Modell: Vorgehensmodell zur Systementwicklung.

3.1.4.1 **Elemente der Computervalidierung – Grafische Übersicht**

In Abb. 3.1.7 werden die Phasen eines Projekts von der Projektfindung bis zur Stilllegung des Systems in ihrer chronologischen Folge dargestellt. Parallel dazu sind die während dieser Phasen zu erstellenden Dokumente bzw. auszuführenden Tätigkeiten angegeben. Nicht alle Tätigkeiten müssen streng chronologisch erfolgen.

Der Zusammenhang zwischen Spezifikation und Test innerhalb der Systementwicklung wird durch das V-Modell (Abb. 3.1.8) dargestellt. Dabei wird deutlich, dass jedem Test ein Spezifikationsdokument zugeordnet ist, auf dem die Testplanung mit der Festlegung der Akzeptanzkriterien beruht.

Die Risikoanalyse als Filter zwischen Spezifikation und Test steuert und begrenzt den Testumfang und die Testtiefe.

3.1.4.2 **Validierung neuer und eingeführter Systeme**

Neue computerisierte Systeme durchlaufen die Phasen und Entwicklungsschritte gemäß der oben dargestellten Elemente der Computervalidierung (= prospektive Validierung). Welche Phasen in einem Validierungsprojekt zu absolvieren sind und welche Dokumentation hierbei erstellt werden muss, ist im Projektmasterplan festzulegen.

Wird bei einem eingeführten, nicht validierten System festgestellt, dass es einen Einfluss auf die pharmazeutische Qualität oder Sicherheit besitzt, muss nachträglich eine Validierung durchgeführt werden. Die bei der prospektiven Validierung notwendigen Aktionen werden soweit möglich und sinnvoll nachgeholt und die benötigte Dokumentation, sofern nicht vorhanden, nachträglich erstellt.

Bedingt durch die Tatsache, dass bei einem eingeführten computerisierten System die Entwicklung und Installation schon erfolgt ist und dass Informationen über den Systembetrieb und damit die Zuverlässigkeit und Funktionalität vorliegen, ergeben sich Abweichungen gegenüber der prospektiven Validierung (Abb. 3.1.9):

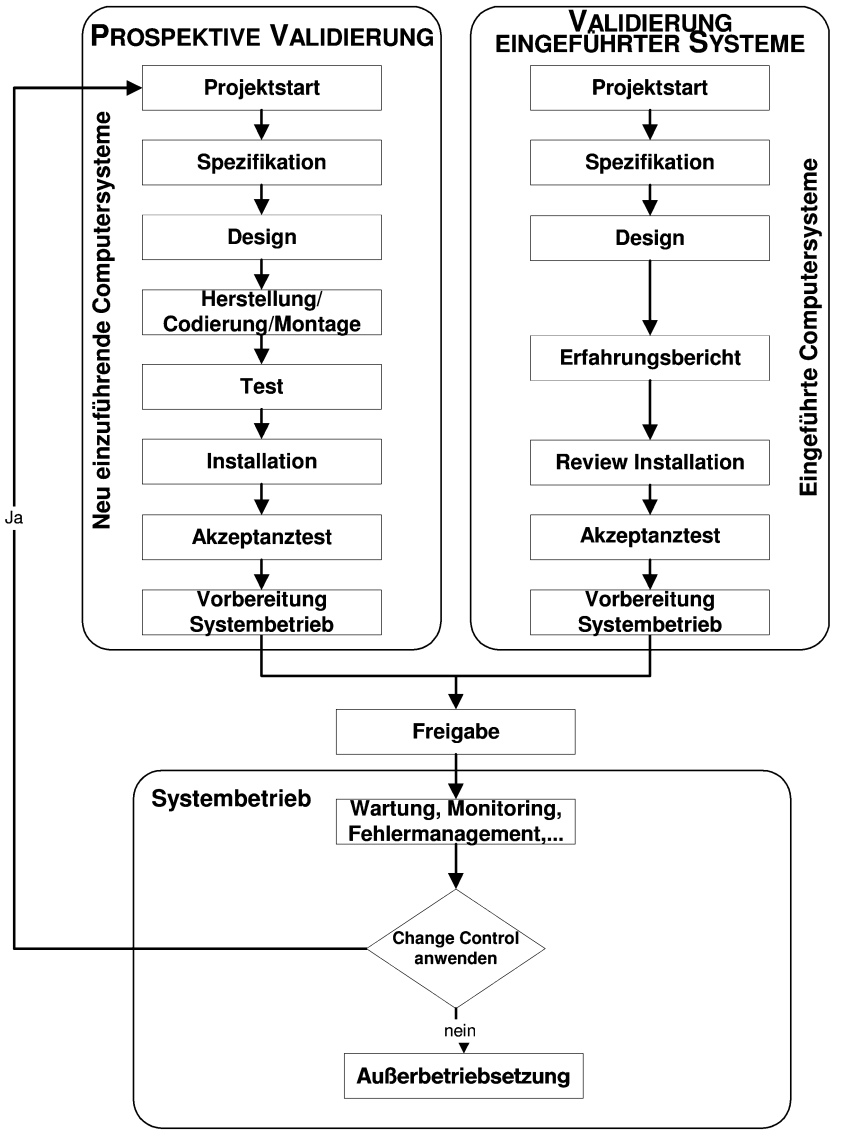


Abb. 3.1.9 Gegenüberstellung der Projektphasen bei der Validierung von neuen und eingeführten computerisierten Systemen.

- Das Lieferanten-Audit wird nicht nachgeholt.
  Eine Auswahl des Lieferanten findet nicht mehr statt, somit entfällt der Grund für das Lieferanten-Audit (für zukünftige Änderungen am computerisierten System ist die Durchführung eines Lieferanten-Audits wie für ein neues System zu prüfen).
- Die Entwicklungstests werden nicht nachgeholt.
  Nachdem die Entwicklung des computerisierten Systems abgeschlossen ist, ist es weder sinnvoll noch möglich, nachträglich die Entwicklungstests der Software durchzuführen.
- Die Installation wird nicht nochmals durchgeführt.
  Ein installiertes computerisiertes System wird nicht deinstalliert, nur um es erneut unter Validierungsbedingungen installieren zu können. Stattdessen wird die vorhandene Installationsdokumentation überprüft und eine „As-build"-Dokumentation durch Aufnahme des Ist-Zustands erstellt.
- Der Umfang und die Testtiefe des Funktions(OQ)- und Akzeptanz(PQ)-tests richtet sich nach den Ergebnissen des Erfahrungsberichts, die in die Risikoanalyse einfließen. Sofern der Erfahrungsbericht nachweisen kann, dass das computerisierte System mit seinem gesamten Funktionsumfang hinreichend lange im Betrieb ist und zuverlässig funktioniert, entfällt die Notwendigkeit, die Grundfunktionen des computerisierten Systems im gleichen Umfang und gleicher Tiefe wie bei einem neuen System zu prüfen. Die auszuführenden Tests sollten sich auf Sonderfälle und Ausnahmesituationen konzentrieren, da für diese Ereignisse ggf. noch wenig Erfahrungswerte vorliegen.

Gegenüber der prospektiven Validierung bleiben Lücken im Ablauf und hinsichtlich Nachweisen, die für die Validierung gefordert werden. Diese Lücken müssen durch die Vorlage eines Erfahrungsberichts geschlossen werden. Das Dokument spezifiziert die Vorgehensweise und die notwendigen Inhalte des Erfahrungsberichts.

Nach der Freigabe des nun validierten computerisierten Systems wird es hinsichtlich Systembetrieb und ggf. notwendiger Änderungen wie ein prospektiv validiertes System behandelt.

3.1.5 Validierung von analytischen Prüfverfahren

Analytische Prüfverfahren sollen in Übereinstimmung mit den ICH-Guidelines Q 2 A „Validation of Analytical Procedures" und Q 2 B „Validation of Analytical Procedures: Methodology" validiert werden [3.1.24, 3.1.25, 3.1.26, 3.1.27].

Vor jeder Validierung wird ein Validierungsplan erstellt, in dem die zu validierenden Punkte und der nötige Umfang der Validierung festgelegt werden. Der Plan wird an dem für die zu validierende Methode vorgesehenen Verwendungszweck der Methode ausgerichtet (Identitätsprüfung, Gehaltsbestimmung, Dissolution-Tests, Reinheitsprüfungen etc.).

Der Validierungsplan soll sich an die Bezeichnungen und Abschnitte der ICH Guidance Q2B und der daraus abgeleiteten Gliederung orientieren.

Der Validierungsplan muss geprüft und autorisiert werden. Die Vorgaben des Validierungsplans sind dabei einzuhalten. Muss im Einzelfall vom Plan abgewichen werden, so ist dies mit einer Begründung zu dokumentieren. Abweichungen müssen vom Abteilungsleiter oder der Leitung der Qualitätskontrolle autorisiert werden.

Die Ergebnisse werden in einem Validierungsbericht zusammengefasst. Im Validierungsbericht muss eine Bewertung angegeben werden, ob das Verfahren für den vorgesehenen Verwendungszweck geeignet ist. Der Validierungsbericht wird von den Mitarbeitern unterschrieben, die an der Validierung teilgenommen haben, i. d. R. vom Abteilungsleiter geprüft und durch die Leitung der Qualitätskontrolle autorisiert.

3.1.6 Definitionen

Bestimmungsbereich

Der Bestimmungsbereich ist der Konzentrationsbereich von der niedrigsten bis zur höchsten Konzentration der zu analysierenden Substanz in der Probe, für die das Verfahren eine ausreichende Richtigkeit, Präzision und Linearität aufweisen muss.

Der Bestimmungsbereich kann aus der Linearität (vorzugsweise bei Wirkstoffen) und/oder zusammen mit der Richtigkeit und Präzision (vorzugsweise bei Zubereitungen) ermittelt werden; dazu müssen die jeweils benötigten Konzentrationen festgelegt werden.

Es soll sicher gestellt werden, dass das Verfahren in dem angegebenen Bereich eine ausreichende Linearität, Richtigkeit und Präzision aufweist.

Bestimmungsgrenze

Die Bestimmungsgrenze gibt für ein analytisches Verfahren die Grenzkonzentration der zu bestimmenden Substanz an, die noch eine Quantifizierung mit ausreichender Richtigkeit, Präzision und Linearität zulässt.

Die Bestimmungsgrenze wird i. d. R. nur bei quantitativen Bestimmungen oder Grenzprüfungen von Verunreinigungen ermittelt und stellt die Konzentration dar, bei der mit noch ausreichender Richtigkeit und Präzision eine Quantifizierung durchgeführt werden kann.

- Visuelle Bestimmung
  Die visuelle Methode wird i. d. R. bei nicht instrumentellen Verfahren eingesetzt, es wird die Konzentration bestimmt, die mit dem zu validierenden Verfahren vom Analytiker noch sicher nachzuweisen ist.
- Bestimmung über das Signal-Rauschen-Verhältnis
  Das Verfahren kann bei Methoden angewendet werden, die ein Basislinienrauschen aufweisen. Es wird das Signal-Rauschen-Verhältnis zwischen Blindproben und Proben mit geringer Konzentration der zu analysierenden Sub-

stanz gegenübergestellt. Das Signal-Rauschen-Verhältnis zwischen der Probe und der Blindprobe sollte 10 : 1 betragen.

- Experimentelle Verifizierung
  Die ermittelte Bestimmungsgrenze wird durch Bestimmung der Systempräzision überprüft. Es werden der Mittelwert, die Standardabweichung und die relative Standardabweichung berechnet. Sollte die relative Standardabweichung nicht den Vorgaben entsprechen ist die Systempräzision mit einer etwas höher konzentrierten Lösung zu wiederholen.

Linearität

Die Linearität zeigt in einem definierten Bestimmungsbereich eine direkte Proportionalität zwischen den gefundenen Werten und der Konzentration der zu analysierenden Substanz.

Die Linearität einer analytischen Methode wird mindestens über den Bestimmungsbereich ermittelt. Normalerweise sollte der Bestimmungsbereich zwischen 70% und 130% der angegebenen Konzentration des deklarierten Gehalts liegen, damit die Methode für die Gehaltsbestimmung und die Bestimmung der Gleichförmigkeit des Gehalts geeignet ist.

Es werden eine grafische Darstellung der Regressionsgeraden, der Korrelationskoeffizient, die Geradensteigung und der Y-Abschnitt angegeben. Zusätzlich wird der Residualplot abgebildet.

Nachweisgrenze

Die Nachweisgrenze gibt für ein analytisches Verfahren die niedrigste Konzentration an, die von der zu bestimmenden Substanz noch detektiert werden kann, ohne dass sie quantifizierbar ist.

Die Nachweisgrenze wird i. d. R. nur bei quantitativen Bestimmungen oder Grenzprüfungen von Verunreinigungen ermittelt.

- Visuelle Bestimmung
  Die visuelle Methode wird i. d. R. bei nicht instrumentellen Verfahren eingesetzt. Es wird die Konzentration bestimmt, die mit dem zu validierenden Verfahren vom Analytiker noch sicher nachzuweisen ist.
- Bestimmung über das Signal-Rauschen-Verhältnis
  Das Verfahren kann bei Methoden angewendet werden, die ein Basislinienrauschen aufweisen. Es wird das Signal-Rauschen-Verhältnis zwischen Blindproben und Proben mit geringer Konzentration der zu analysierenden Substanz gegenübergestellt.

Präzision

Die Präzision ist ein Maß dafür, wie eng die Messungen unterschiedlicher Aufarbeitungen und Bestimmungen eines homogenen Musters unter den entsprechenden analytischen Bedingungen beieinanderliegen.

Die Auswertung umfasst den Mittelwert, die Standardabweichung und die relative Standardabweichung. Sie wird an den 9 Werten, die für die Richtigkeit bestimmt worden sind, ermittelt. Die Wiederholpräzision gibt den Schwankungs-

bereich der Methode an. Die Wiederholpräzision wird grundsätzlich für jede quantitative Bestimmung ermittelt.

Die Wiederholpräzision zeigt die Wiederholbarkeit der Messung innerhalb einer kurzen Zeit unter den gleichen Bedingungen an.

Die „Laborpräzision" gibt den Schwankungsbereich der Methode innerhalb eines Labors – bei der Durchführung an verschiedenen Tagen auf verschiedenen Anlagen und durch unterschiedliche Mitarbeiter – an.

Referenzmaterial
Authentisches und für den Verwendungszweck ausreichend validiertes Standardmaterial, dessen bekannte Eigenschaften als Bezugsgröße für die Validierung dienen.

Referenzmethode
Offizielle oder validierte Methode, mit deren Ergebnissen die Resultate der zu validierenden Methode verglichen werden sollen.

Reproduzierbarkeit (Reproducibility)
Die Reproduzierbarkeit ist ein Maß für die Präzision der Methode in unterschiedlichen Laboratorien.

Richtigkeit
Die Richtigkeit gibt an, wie dicht die Ergebnisse, die mit der zu validierenden Methode ermittelt worden sind, am wahren Wert liegen. Dies erfolgt durch Vergleich der ermittelten Werte mit den bekannten Mengen, die der Probe zugesetzt worden sind oder durch Vergleich der ermittelten Werte mit denen eines Standardverfahrens.

Die Bestimmung erfolgt an einer Vergleichsmischung, zu der die zu analysierende Substanz in bekannten Konzentrationen gegeben wird. Es werden mindestens drei Wiederholungen von drei verschiedenen Konzentrationen, die den Bestimmungsbereich abdecken, durchgeführt.

Die ermittelten Werte werden als Wiederfindung in % vom erwarteten Wert angegeben. Zusätzlich werden der Mittelwert, die Standardabweichung und der Vertrauensbereich ermittelt.

Robustheit
Die Robustheit eines analytischen Verfahrens zeigt, inwieweit geringe unvermeidliche Veränderungen der Verfahrensbedingungen die durchgeführten Messungen beeinflussen.

Bei jedem chromatografischen Verfahren sind folgende Aspekte zu beachten:

- Varianz von Wiederholinjektionen (Systempräzision)
  Bei quantitativen Bestimmungen wird eine Probelösung (Lösung der Standardsubstanz) mehrfach injiziert und die Standardabweichung der resultierenden Flächen bestimmt.

- Stabilität der Untersuchungslösung
  Eine Lösung der Referenzsubstanz oder eine Untersuchungslösung, die aus der mit Referenzmaterial gespickten Placebomischung gewonnen wurde, wird nach verschiedenen Zeiten analysiert. Die Wiederfindung in % vom bekannten Wert wird für jeden Bestimmungszeitraum angegeben.
- Einfluss von Eluentenveränderungen
  Es wird ggf. der Einfluss geringfügiger Veränderungen des Eluenten wie pH-Wert, Zusammensetzung etc., auf das Chromatogramm geprüft.
- Einfluss von chromatografischen Säulen
  Es werden ggf. verschiedene Säulen getestet. In der Regel reicht eine Gegenüberstellung der Chromatogramme, die mit den variierten Eluenten erhalten worden sind, aus.
- Einfluss von Filtermaterial
  Es wird die relative Wiederfindung (bezogen auf die Peakfläche einer unfiltrierten Probe) einer filtrierten Probe für verschiedene Vorläufe berechnet; um den zu verwerfenden Vorlauf bei der Probenaufarbeitung zu bestimmen.
- Systemtest
  Der Systemtest für eine Methode wird für jede Methode individuell festgelegt und sollte die kritischen Parameter des analytischen Verfahrens abfragen.

Spezifität

Die Spezifität ist die Fähigkeit, die zu analysierende Substanz eindeutig in Gegenwart von Komponenten, die möglicherweise vorhanden sein können, zu bestimmen. Dies gilt insbesondere für ähnliche chemische Verbindungen, Syntheseverunreinigungen, Abbauprodukte und Matrix.

Die Überprüfung der Spezifität muss vor jeder Validierung für das verwendete Verfahren individuell festgelegt werden. Sie muss für die Identitätsprüfung zum eindeutigen Nachweis der zu bestimmenden Substanz geeignet sein. Für die Gehaltsbestimmung und die Reinheitsprüfungen darf die Quantifizierung nicht durch Verunreinigungen oder Matrix beeinflusst werden.

- Spezifität zur Identitätsprüfung
  Die zu bestimmende Substanz muss eindeutig von ähnlichen Komponenten und verwandten Substanzen abgetrennt werden oder eine entsprechend spezifische Reaktion zeigen. Bei chromatografischen Verfahren ist dies an geeigneten Chromatogrammen und ggf. der Auflösung der Peaks und der Peakreinheit nachzuweisen. Die Spezifität sollte für die Testsubstanz, einen Positiv-Test (mit Referenzmaterial) und einen Negativ-Test (mit Matrix oder Leerprobe) durchgeführt werden.
  Wenn Nebenkomponenten verfügbar sind, sollte eine Probe der Testsubstanz damit versetzt werden und der Einfluss der Nebenkomponenten ermittelt werden. Sind diese Verbindungen nicht bekannt oder vorhanden, sollte ein zweites absicherndes Verfahren angewendet werden.

- Spezifität zur Gehaltsbestimmung und Reinheitsprüfung
  Es muss nachgewiesen werden, dass die quantitativen Bestimmungen nicht durch Nebenkomponenten wie Verunreinigungen und Abbauprodukte oder die Matrix gestört werden, bzw. diese bei der Gehaltsbestimmung mit erfasst werden. Bei chromatografischen Verfahren ist dies an geeigneten Chromatogrammen und ggf. der Auflösung der Peaks und der Peakreinheit nachzuweisen.

Validierungsbericht
Zusammenstellung der bei der Validierung erhobenen Ergebnisse, inkl. einer Bewertung zur Eignung des Verfahrens für den vorgesehenen Zweck.

Validierungsplan
Vor der Validierung zu erstellender und autorisierender Plan, in dem festgelegt wird, welche Arbeiten und Auswertungen im Rahmen der Validierung erfolgen sollen.

3.1.7 Literatur

3.1.1 EG-Leitfaden einer Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel mit Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer. Editio Cantor, Aulendorf, 2000

3.1.2 Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer (PharmBetrV) vom 8. März 1985. BGBl I, S 546

3.1.3 Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6.11.2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodex für Humanarzneimittel. Amtsblatt der EG L311/67, 2001

3.1.4 Modifications of Commission Directive 91/356/EEC of June 1991 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice for medicinal products for human use, Brüssel, 2002

3.1.5 Annex 15, http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-4/pdfs-m/vol4_an15_de.pdf

3.1.6 Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln. Arzneimittelgesetz – AMG. Zwölftes Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 30. Juli 2004. BGBl I, S 2031

3.1.7 Inspektion von Qualifizierung und Validierung in pharmazeutischer Herstellung und Qualitätskontrolle. Aide mémoire 07121104. Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten, 2003

3.1.8 Jahnke M (2005) Quality Assurance Workbook for Pharmaceutical Manufacturers. PDA Bethesda, USA

3.1.9 PIC/S PI 006-1. Recommondations on Validation Master Plan, Installation and Operationel Qualification, Non-sterile Process Validation, Cleaning Validation: PIC/S, 2001

3.1.10 Zulassungsprüfung (Qualifizierung) und Validierung. Annex 15 zum EU-Leifaden der GMP, Europäische Kommission, Straßburg, 2001

3.1.11 Stephon DM (2001) Designing the perfect Change Control System. Journal of GxP Compliance 5:6–19

3.1.12 Note for Guidance on Impurities in New Drug Products, ICH Q3B. PDA – Technical Report No.29 – Points to consider for Cleaning Validation 52/6, 1998

3.1.13 Buscalferri F, Lorenzen S, Schmidt M, Schwarm H-M, Anhalt E, Herzog R, Ziegler R (2000) Reinigungsvalidierung – Bestimmung der Sichtbarkeitsgrenzen von pharmazeutischen Feststoffen auf Edelstahloberflächen. Pharm Ind 62:411–414

3.1.14 Altenschmidt W (2002) Risikoanalyse – Die Grundlage einer erfolgreichen Validierung. Pharm Ind 64 (5):488–498

3.1.15 Jahnke M (1997) Use of the HACCP concept for the risk analysis of pharmaceutical manufacturing processes. European Journal of Parenteral Sciences 2 (4):113–117

3.1.16 Leaper S (1997) (Hrsg). HACCP: A Practical Guide. Technical Manual No. 38, 2nd ed. Campden & Chorleywood

3.1.17 Jahnke M (2000) Hazard Analysis and Critical Control Points in a Pharmaceutical QA System. In: Schmidt O (ed) Pharmaceutical Quality Systems. Interpharm Press, Englewood, CO, USA, pp 319–361

3.1.18 Jahnke M (2003) HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Points) für die Prozessvalidierung in der pharmazeutischen Industrie. Steril-Technik 3:2–5

3.1.19 Jantsch M, Trotte B, Schunke B, Jahnke M (2005) Anwendung der Risikoanalyse HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Points) in der Produkteinführung und zur Festlegung eines Validierungsplans. In: Concept Heidelberg (Hrsg) FDA-Anforderungen an die cGMP-Compliance. Pharma Technologie Journal. Editio Cantor, Aulendorf, S 64–87

3.1.20 Kühn K-D, Jahnke M (2002) Anwendung der „Hazard Analysis and Critical Control Points" – Risikoanalyse am Beispiel eines parenteralen Medizinproduktes. Pharm Ind 64 (2):179–186

3.1.21 Ljungqvist B, Reinmüller B (2002) Microbiological Risk Assessment in Pharmaceutical Cleanrooms. PDA/DHI Publication

3.1.22 Guidance for Industry. PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical development, Manufacturing, and Quality Assurance. US Food and Drug Administration. September 2004

3.1.23 PIC/S PI 011-1 (2002) Good Practices for computerised systems in regulated „GxP" environments. Pharmaceutical Inspection Convention/Co-operation Scheme, 2002

3.1.24 Funk M, Dammann V, Donnevert G (1992) Qualitätssicherung in der Analytischen Chemie. Verlag Chemie, Weinheim

3.1.25 Note for Guidance on Validation of Analytical Procedures: Methodology, ICH, 1997 (Q2B)

3.1.26 Note for Guidance on Validation of Analytical Procedures: Definitions and Terminology. ICH, 1995 (Q2A)

3.1.27 Reviewer Guidance (1994) Validation of chromatographic methods, Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

3.2 Qualifizierung

Ingo Ebeling

3.2.1 Grundlagen

Die Anlagen-Qualifizierung stellt die Grundlage für einen erfolgreichen Einsatz pharmazeutischer Produktionsanlagen dar. Als erster Schritt des Lebenszyklus eines Prozesses, dem die Prozessvalidierung und abschließend das Änderungskontrollverfahren folgen, ist sie ein elementarer Bestandteil der Qualitätssicherung.

Im Rahmen der Qualifizierung wird sowohl die richtige Auswahl der pharmazeutischen Anlagen sichergestellt als auch die technische Prüfung, mit Schwerpunkt auf den qualitätsbestimmenden Funktionen, der Einsetzbarkeit mit dem zu produzierenden Gut und dem geplanten Prozess. Das abschließende Urteil der Qualifizierung über die Anlage sollte aussagen, ob die Anlage für den Einsatzzweck geeignet ist und reproduzierbare Ergebnisse liefert. Die Reproduzierbarkeit der Anlage stellt eine unabdingbare Forderung zur Durchführung einer Prozessvalidierung dar, da es nicht möglich ist, einen Prozess auf seine Validität, also seine Eignung und Reproduzierbarkeit zu prüfen, wenn die einzusetzenden Anlagen keine reproduzierbaren Ergebnisse liefern.

Einher mit der Qualifizierung pharmazeutischer Anlagen geht die Validierung der computergestützten Systeme. Heutzutage gibt es kaum noch Anlagen, die nicht zumindest über eine computergestützte Steuerung verfügen. Die Funktionalität der Anlage ist nur im Zusammenspiel mit ihrem computergestützten Counterpart gegeben, sodass beide Elemente eine untrennbare Einheit bilden. Die Validierung computergestützter Systeme wird in Kapitel 3.6 detailliert beschrieben.

3.2.2 Rechtliche Vorgaben

Die Notwendigkeit der Anlagen-Qualifizierung ist in vielfältiger Form in den verschiedensten Regularien und Vorgabedokumenten verankert. Die Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) [3.2.1] fordert in §5 Absatz 2, dass Anlagen auf ihre Eignung geprüft werden müssen, ohne jedoch auf eine detaillierte Vorgehensweise einzugehen.

Weiter ins Detail einer Anlagen-Qualifizierung geht der Annex 15, zu den EG-GMP Richtlinien [3.2.2]. Hier werden die Prinzipien einer erfolgreichen Anlagen-Qualifizierung, Reinigungs- und Prozessvalidierung aufgezeigt. Jedoch ist auch in diesem Dokument keine detaillierte Anweisung zur Durchführung zu finden.

Eine detaillierte Beschreibung zur Vorgehensweise bei den oben genannten Prozessen stellt die PIC/S Richtlinie „Recommendations on Validation Master Plan, Installation and Operational Qualification, Non-Sterile Process Validation,

Cleaning Validation“ [3.2.3] dar. Sie ist eine Interpretation des Annexes 15 und kann als umfangreichstes offizielles Dokument angesehen werden. Der Charakter der PIC/S Dokumente, als Leitfaden für nationale und internationale Behörden und deren Auditoren zu dienen, macht sie zum unerlässlichen Wegweiser zu einem den Anforderungen entsprechenden Qualitätssicherungssystem in Bezug auf die darin besprochenen Teilbereiche.

3.2.3 Voraussetzungen

Klar definierte Vorgaben, nicht nur bezüglich der Anforderungen an die Anlage, sondern auch an die Rollenverteilung der zuständigen Personen und der gesamten Planung aller notwendiger Aktivitäten sind essenziell für einen strukturierten und kontrollierten Qualifizierungsablauf. Die Qualifizierung ist wie ein Projekt zu sehen, an dem Personen aus den verschiedensten Bereichen beschäftigt sind und das die Durchführung vielfältiger Aktivitäten erfordert.

3.2.3.1 Qualifizierungsteam

Folgende Rollen sollten vergeben werden:

- Projektkoordinator/-leiter: zuständig für die Verfolgung der Erstellung aller notwendigen Dokumente. Diese Person hat nicht unbedingt die Aufgabe, alle Dokumente selbst zu erstellen, sondern ist vielmehr für die Koordination der Erstellung sowie für die Gesamtkoordination der notwendigen Qualifizierungsaktivitäten verantwortlich.
- Betreiber: Festlegung der Anforderungen an die Anlage gemäß den Vorgaben des Prozesses; Fachmann des Prozesses und damit Bewerter des Prozesseinflusses im Rahmen der Risikoanalyse.
- Qualitätssicherung: verantwortlich für das Gesamtsystem und die rechtliche Einhaltung der Rahmenbedingungen der Qualifizierung und meist auch für die Bereitstellung von Handlungsanweisungen und Dokumentationsvorlagen.
- Technik: verantwortlich für die technische Umsetzung der Anforderungen des Betreibers; Bewertung der technischen Funktionen im Rahmen der Risikoanalyse; Einhaltung von GEP (Good Engineering Practice), der guten Ingenieurspraxis in der pharmazeutischen Industrie.
- Qualifizierungsverantwortliche: verantwortlich für die Genehmigung der wichtigen Qualifizierungsschritte und der Freigabe der Anlage. Im pharmazeutischen Bereich sind dies der Leiter der Herstellung sowie der Leiter der Qualitätskontrolle bzw. die jeweils sachkundige Person.

Diese Rollen stellen eine Auswahl an Personen dar, die in den meisten Qualifizierungsprojekten zu finden sind. Sie bilden das sog. Qualifizierungsteam, das im Rahmen von regelmäßigen Treffen und durch die gemeinsame Prüfung und Genehmigung der notwendigen Dokumente den erfolgreichen Qualifizierungsverlauf sicherstellt.

Natürlich können mehrere Rollen auch von einer Person wahrgenommen werden, z. B. kann der Betreiber auch Qualifizierungskoordinator sein. Ebenso ist es möglich, dass Rollen von externen Personen eingenommen werden. Die Rolle des Technikvertreters kann z. B. auch durch den potenziellen Anlagenlieferanten übernommen werden. In einem größeren Betriebsumfeld bzw. bei einem größeren Projektumfang können auch einzelne Rollen auf mehrere Personen verteilt werden, wenn z. B. Vertreter der Technik mit verschiedenen Aufgabenschwerpunkten ein Projekt betreuen.

3.2.3.2 **Qualifizierungsplanung**

Um eine entsprechende Planung sicherzustellen, sollte für die Qualifizierung ein Projektplan verfasst werden. Der Inhalt dieses Plans sollte mit allen Mitgliedern des Qualifizierungsteams abgestimmt sein und von den Qualifizierungsverantwortlichen genehmigt werden. So kann sichergestellt werden, dass alle beteiligten Personen über ihre Aufgaben informiert sind und Kapazität für das Projekt bereitstellen können.

Der Inhalt des Projektplans sollte mindestens die folgenden Punkte umfassen:

- Festlegung des Umfangs des Qualifizierungsprojekts
- Festsetzung der oben genannten Rollen mit Personen
- Festlegung der notwendigen Aktivitäten inkl. der Festlegung der zu erstellenden Dokumente, der verantwortlichen Personen und einer Zeitplanung.

Die Erstellung eines solchen Projektplans sollte möglichst frühzeitig im Qualifizierungsprojekt geschehen. Im Rahmen der Design-Qualifizierungsphase, nach den Festlegungen der grundlegenden Anforderungen, sollten bereits ausreichende Informationen vorhanden sein, um ein solches Dokument zu verfassen.

3.2.3.3 **Auswahl des Lieferanten**

Ein wichtiger Prozess in den ersten Phasen des Qualifizierungsprojekts ist die Auswahl eines geeigneten Lieferanten. Eine wichtige Entscheidungsgrundlage stellt natürlich das Angebot sowohl in finanzieller als auch in qualitativer Sicht dar. Ebenso entscheidend sollte aber auch die Qualität des Lieferanten in Bezug auf seine Qualitätssicherung sein. Insbesondere die Schulung des Personals, die Dokumentenerstellung und -verwaltung und die Struktur der internen Abläufe sollten hierbei betrachtet werden. Es ist daher empfehlenswert, ein Lieferanten-Audit durch die Qualitätssicherung durchzuführen, bei dem alle diese Punkte direkt vor Ort überprüft werden können. Die Ergebnisse dieses Audits sollten dann mit in die Entscheidung über den Lieferanten einbezogen werden.

3.2.4 Qualifizierungsablauf

Der Ablauf einer Qualifizierung lässt sich grob in 4 Phasen unterteilen:

- Design-Qualifizierung (DQ)
  Die Design-Qualifizierung stellt die erste Phase der Qualifizierung dar. In ihr werden die Anforderungen des Anlagenbetreibers festgelegt und ihre Umsetzung geplant. Die in dieser Phase festgelegten Vorgaben stellen zum späteren Zeitpunkt im Qualifizierungsablauf die Akzeptanzkriterien dar.
- Installations-Qualifizierung (IQ)
  Im Rahmen der Installations-Qualifizierung wird die vollständige Lieferung und der sachgerechte Aufbau des Equipments überprüft. Erste Funktionsprüfungen und Kalibrierungen werden durchgeführt.
- Funktions-Qualifizierung (OQ)
  Aus dem angelsächsischen „Operational Qualification" abgeleitet, stellt die Funktions-Qualifizierung die Phase der prozessvergleichbaren Prüfungen dar. Im Rahmen der Funktions-Qualifizierung werden häufig Placebo-Chargen eingesetzt, weshalb man auch von der sog. Wasserfahrt spricht.
- Leistungs-Qualifizierung (PQ)
  Übersetzt aus dem Wort „Performance Qualification", stellt die Leistungs-Qualifizierung den letzten Schritt des Qualifizierungsablaufs dar. Hierbei findet eine Prüfung unter realen Prozessbedingungen statt, weshalb man häufig

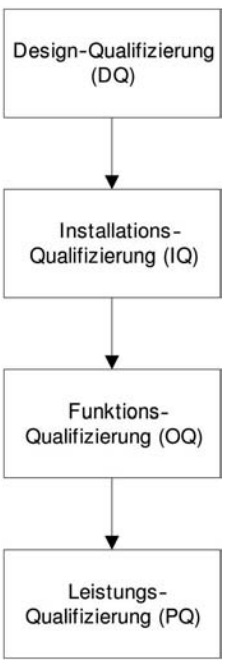


Abb. 3.2.1 Phasen der Qualifizierung.

auf die Leistungs-Qualifizierung verzichtet und stattdessen die Prozessvalidierung durchführt.

3.2.4.1 **Design-Qualifizierung**

Die Phase der Design-Qualifizierung stellt einen wichtigen Teil im Rahmen des Lebenszyklus einer Anlage dar. Bereits hier werden die Anforderungen definiert, die im weiteren Verlauf des Projekts die Grundlagen für die Prüfungen darstellen, also die Akzeptanzkriterien liefern. Je besser die Planung eines Qualifizierungsprojekts ist, desto einfacher wird der weitere Verlauf sein.

Die im Rahmen der DQ zu erstellenden Dokumente hängen vom Umfang des Projekts und der Komplexität der zu beschaffenden Anlage ab. Natürlich übt auch das Equipment einen wesentlichen Einfluss auf die Qualität des Endprodukts aus. Die folgende Abb. 3.2.2 zeigt unterschiedliche Vorgehensweisen bei zwei verschiedenen Anlagetypen.

Die Entscheidung, ob es sich bei der zu planenden Anlage um ein komplexes Equipment handelt, hängt vom Umfang der eigentlichen Planungsarbeit ab. Die Definition für ‚nichtkomplex', wäre hierbei eine Anlage, die ohne eine notwendige Modifikation und Installation von einem Händler gekauft werden kann. Hierunter fällt z. B. eine Standard-Analysenwaage, bei der als Anforderung nur Angaben wie Genauigkeit oder Mindesteinwaagemenge eine Rolle spielen. Ein solches Modell kann als Standardvariante direkt von einem Händler gekauft und beim Kunden ohne größeren Aufwand installiert werden. Der Inhalt des Lastenhefts bestände nur darin, vorhandene Katalogdaten zu übertragen. Ein ausführliches Anforderungsprofil reicht in diesem Fall als Planungsgrundlage aus.

Ein Lastenheft mit detaillierten Anforderungen und der Forderung nach einem Pflichtenheft des potenziellen Lieferanten wäre dann erforderlich, wenn die Modifikation einer Standardanlage notwendig ist oder aber eine Anlage komplett für den Kunden konzipiert werden muss.

Diese Vorgehensweise stellt ein Beispiel dafür dar, wie unnötiger Dokumentationsaufwand durch eine entsprechende Bewertung im Anfangsstadium des Projekts vermieden werden kann.

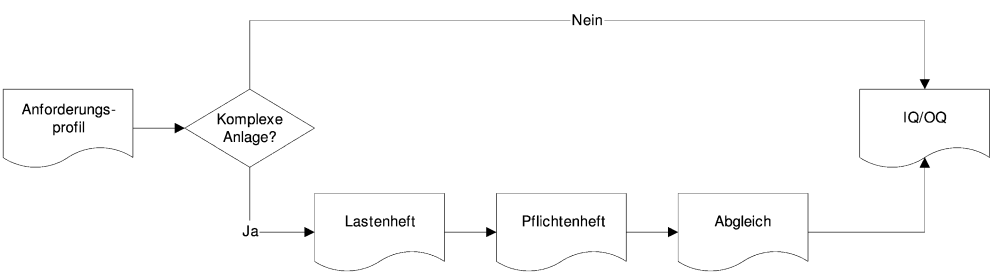


Abb. 3.2.2 Differenzierung zwischen der Anschaffung eines komplexen und eines Standardequipments.

Anforderungsprofil Das Anforderungsprofil stellt meist das erste Dokument im Rahmen eines Qualifizierungsprojekts dar. Je nach Organisation kann es vorher noch notwendig sein, einen Projektantrag oder einen Änderungskontrollantrag zu schreiben, jedoch haben diese beiden Dokumente für das Qualifizierungsprojekt nur eine untergeordnete Bedeutung.

Im Anforderungsprofil stellt der Betreiber die grundsätzliche Notwendigkeit einer neuen Anlage dar. Das Anforderungsprofil sollte alle kritischen Parameter, die prozessbedingt an eine Anlage gestellt werden, aufzählen und dafür notwendigen Vorgabewerte angeben. Diese können qualitativ als auch quantitativ sein. An einen Sensor wird z. B. meist eine quantitative Vorgabe in Form einer Genauigkeit gestellt, während für das generelle Anlagendesign häufig eher qualitative Anforderungen notwendig sind.

Wichtig bei allen Anforderungen ist, dass sie prüfbar sind, also im weiteren Verlauf des Qualifizierungsprojekts ihre Einhaltung durch Funktionsüberprüfungen oder Kalibrierungen sichergestellt werden kann.

Lastenheft Der Begriff Lastenheft stammt weniger aus dem Qualitätssicherungsumfeld der pharmazeutischen Industrie, als mehr aus dem technischen Sprachgebrauch eines Projektablaufs. Qualifizierungen stellen meist Projekte dar, in denen die technische Abteilung einer Produktionsstätte stark involviert ist. Der Begriff ist weitergehend in der DIN 69905 [3.2.1] definiert.

Das Lastenheft ist die technische Umsetzung des Anforderungsprofils. Die verfassende Person stammt meist aus dem technischen Umfeld, wobei jedoch der Betreiber einer Anlage in der Erstellung eines Lastenhefts immer direkt einbezogen werden sollte.

Sinn des Lastenhefts ist es, interne Anforderungen so zu formulieren, dass potenzielle Lieferanten ihre technische Umsetzung in einem Angebot oder auch Pflichtenheft vorstellen können. Wichtig ist eine detailgenaue Ausführung der Anforderungen im Lastenheft, denn das Lastenheft wird häufig zusammen mit der Projektdokumentation des Lieferanten als Auftragsdokumentation herangezogen. Eine ungenaue oder nicht ausreichende Beschreibung der Forderungen kann in einer falschen Ausführung der Anlage enden. Eine spätere Änderung ist nicht nur aus der Qualitätssicht aufgrund der Nichterfüllung notwendiger Anforderungen kritisch, auch aus finanzieller Sicht sind nachträgliche Korrekturen an bereits gefertigten Anlagen kostspielig und können mitunter sogar einen Rechtsstreit zwischen beiden Parteien hervorrufen.

Pflichtenheft Ebenso wie der Begriff Lastenheft, stammt auch der Begriff Pflichtenheft eher aus dem technischen Umfeld, als aus dem pharmazeutischen Qualitätssicherungsbereich. Das Pflichtenheft kann je nach Umfang der Anlage als echtes Pflichtenheft deklariert sein oder nur aus einem formalen Angebot des Lieferanten bestehen. Die weitere Definition des Begriffs ist in DIN 69905 [3.2.1] zu finden.

Zuständig für die Erstellung eines Pflichtenhefts ist der Lieferant der Anlage. Aufgrund des ihm zugesandten Lastenhefts erstellt er eine möglichst detaillierte

Aufstellung der Umsetzung aller geforderten Spezifikationen. Ebenso wie bei dem Lastenheft sollte auch bei der Erstellung des Pflichtenhefts auf eine möglichst detaillierte und präzise Beschreibung der Planung geachtet werden.

Das Pflichtenheft muss vom zukünftigen Betreiber und möglichst unterstützend von einer technisch befähigten Person evaluiert und bewertet werden. Abweichungen zu den im Lastenheft geforderten Spezifikationen können dann entstehen, wenn der Anlagenlieferant die Umsetzbarkeit einer bestimmten Forderung nicht erfüllen kann. Alle Abweichungen müssen im Rahmen der Design-Qualifizierung bewertet werden, z. B. inwieweit der Einsatz trotzdem möglich ist oder ob eventuell korrigierende Folgemaßnahmen durchgeführt werden müssen.

Abgleich Der Abgleich stellt das Dokument dar, in dem die Forderungen des pharmazeutischen Betriebs an die Anlage und die vom Lieferanten vorgestellte Ausführung miteinander verglichen werden. Besonders Abweichungen zwischen den Forderungen im Anforderungsprofil bzw. im Lastenheft und der vorgestellten Ausführung im Pflichtenheft bzw. im Angebot müssen herausgestellt und beurteilt werden. Der geplante Prozess sollte immer Grundlage dieser Beurteilung sein, wobei auch sicherheitsrelevante Aspekte sowie Firmenstandards in die Bewertung eingehen sollten. Das abschließende Ergebnis der Bewertung sollte entweder eine Korrekturmaßnahme oder eventuell sogar eine Ablehnung des potenziellen Lieferanten bzw. seines Produkts sein.

Weitere Dokumente in der Phase der Design-Qualifizierung (DQ) Im Rahmen der DQ-Phase werden häufig noch weitere projektbezogene Dokumente verfasst. Darunter fallen z. B. ein dokumentierter Kaufentscheid, detaillierte technische Planungszeichnungen sowie Projektablaufplanungen, die häufig mithilfe von Softwareprogrammen erstellt werden. Diese Dokumente können teilweise auch von Bedeutung für den Qualifizierungsumfang sein. Daher sollten alle im Rahmen des Projekts erstellten Dokumente einer kritischen Prüfung durch die Projektleitung und eventuell auch durch die Qualitätssicherung unterliegen.

3.2.4.2 Installations-Qualifizierung (IQ)

Nach dem erfolgreichen Abschluss der Design-Qualifizierungsphase und der damit verbundenen Bestellung der geplanten Anlage beginnt die Phase der Installations-Qualifizierung.

Ziel dieser Phase ist es, dokumentiert nachzuweisen, dass die Lieferung und Installation der Anlage gemäß den internen Vorgaben, aber auch den Vorgaben des Lieferanten erfolgt ist. Dies ist die Grundlage für einen zuverlässigen Betrieb der Anlage für die zukünftige Nutzung.

Im Rahmen der Installations-Qualifizierung werden die folgenden Teilaspekte überprüft.

Korrekte Installation Alle Einzelelemente der Anlage sollten aufgenommen und daraufhin überprüft werden, ob sie tatsächlich vorhanden sind. Diese Abnahme sollte gegen technische Zeichnungen bzw. Rohrleitungs- und Instrumentierungsdiagramme (R & I) erfolgen. Diese Dokumente sind je nach Ausführung der Anlage im größeren oder kleineren Umfang vorhanden. Kleine Anlagen, die bis auf die Stromversorgung keinerlei weiterer Installation bedürfen, werden vom Hersteller meist ohne technische Zeichnungen geliefert. Diese Anlagen bestehen dann laut Definition nur aus einem Element. Eine komplexe Anlage, die an verschiedene Medien angeschlossen werden muss oder erst vor Ort zusammengesetzt wird, beinhaltet meist bedeutend mehr Dokumentation.

Ziel dieser Überprüfung ist es, einen Abgleich zur Planung zu erreichen. Die technischen Zeichnungen geben häufig den Stand wieder, der als Planungsgrundlage angenommen wurde. Eine Abweichung hiervon kann für die Funktion erhebliche Folgen haben. Außerdem ist eine ständig aktualisierte Dokumentation Grundlage für ein funktionierendes Änderungskontrollsystem. Notwendige Änderungen können darüber dokumentiert und verfolgt werden.

Erstellung der Anweisungen für Betrieb und Reinigung Für den Betrieb und die Reinigung von Anlagen sollten ausführliche Anweisungen vorliegen. Diese sollten im Rahmen der Installations-Qualifizierung soweit erstellt werden, dass zum Ende ausführbare Entwürfe vorliegen. Grundlage dieser Dokumente sind einerseits die Vorgaben des Herstellers, andererseits aber auch die des Prozesses. Zur Durchführung des Folgeschritts der Funktions-Qualifizierung werden diese Arbeitsanweisungen als Grundlage für die notwendigen Tests eingesetzt.

Festlegung der Wartungsaktivitäten Um einen qualifizierten Status ständig aufrechtzuerhalten, ist es notwendig, eine präventive Wartung an allen Anlagen durchzuführen. Der Umfang dieser Wartung sowie die Wiederholungsfrequenz müssen in einer schriftlichen Anweisung festgelegt werden. Als Grundlage für die Wartung sollten die Empfehlungen des Anlagenherstellers dienen. Aber auch Erkenntnisse mit gleichen oder vergleichbaren Anlagen sollten hinzugezogen werden. Ebenso können bestimmte Wartungen unter besonderer Berücksichtigung des geplanten Prozesses notwendig werden.

Kalibrierung und funktionale Testung Im Rahmen der Prüfung zur korrekten Installation reicht eine dokumentierte Prüfung der Anwesenheit der Komponenten allein nicht aus. Ebenso muss die technisch richtige Installation geprüft werden. Diese Prüfungen beschränken sich meist auf einfache Funktionstests, wie z. B. die Prüfung auf grundsätzliche Stromversorgung oder die Laufrichtung von Pumpen. Daher sind detaillierte Akzeptanzkriterien häufig nicht notwendig, sodass die Durchführung dieser Prüfungen von der technischen Abteilung ohne Einbindung des gesamten Qualifizierungsteams erfolgen kann.

Anders sieht es bei den Kalibrierungen der prozessrelevanten Sensoren aus. Genauigkeiten sind durch Anforderungen im Rahmen der Design-Qualifizie-

rungsphase vorgegeben. Da die meisten Sensoren regelmäßig rekalibriert werden müssen, sollten im Rahmen der Installations-Qualifizierung bereits detaillierte Durchführungsbeschreibungen verfasst werden, nach denen die Kalibrierung und folgende Rekalibrierungen durchgeführt werden müssen. Diese Vorgaben sollten auf jeden Fall in Zusammenarbeit mit dem Qualifizierungsteam erstellt werden.

Häufig werden gewisse Tests schon beim Lieferanten durchgeführt. Man spricht von einem sog. FAT (Factory Acceptance Test). Diese Ergebnisse sind durch den dazwischen liegenden Transport nur bedingt zu verwenden. Anders verhält es sich mit dem SAT (Site Acceptance Test), der vom Lieferanten beim Betreiber durchgeführt wird. Die hier gefundenen Ergebnisse können, bei ausreichender Dokumentation und prospektiver Planung, den Prüfungsumfang erheblich reduzieren und sollten möglichst im Rahmen der Qualifizierung eingesetzt werden, um notwendige Prüfungen nicht doppelt durchzuführen.

3.2.4.3 Funktions-Qualifizierung (OQ)

Nach Abschluss notwendiger Aktivitäten der Installations-Qualifizierung kann die Funktions-Qualifizierung begonnen werden. Der Gesamtabschluss der Installations-Qualifizierung ist hierbei nicht zwangsläufig notwendig. So können bestimmte Aktivitäten aus dieser Phase noch offen sein. Jedoch sollten alle Aktivitäten abgeschlossen sein, die einen Einfluss auf die Funktions-Qualifizierung haben können, wie z. B. die Kalibrierung der Sensoren oder die grundlegenden Funktionsprüfungen der Anlagenkomponenten.

Ziel der Funktions-Qualifizierung ist der dokumentierte Nachweis, dass die Anlage entsprechend den Anforderungen der Design-Qualifizierungsphase funktioniert. Daher sollten die kritischen Parameter der Anlage sowie ihre Ober- und Untergrenzen herausgearbeitet werden, sodass eine entsprechende Überprüfung stattfinden kann. Zur Festlegung der Ober- und Untergrenzen, sollte maßgeblich der geplante Prozess dienen.

Nach dem erfolgreichen Abschluss der Funktions-Qualifizierungsphase kann die Anlage für die weiteren prozessbezogenen Prüfungen im Rahmen der Perfomance-Qualifizierung bzw. der Prozessvalidierung eingesetzt werden.

Die Funktions-Qualifizierung umfasst die folgenden Prüfungen.

Festlegung der kritischen Anlagenparameter Um eine prozessorientierte Prüfung der Anlage durchzuführen, ist es notwendig, die kritischen Anlagenparameter herauszuarbeiten. Es hat sich bewährt, hierfür eine formalisierte Risikoanalyse einzusetzen. Im Rahmen dieser Risikoanalyse sollten alle Funktionen der Anlage bezüglich ihrer potenziellen Fehler und des daraus resultierenden Einflusses auf die Produktqualität beurteilt werden.

Überprüfung der kritischen Anlagenparameter Für alle als kritisch eingestuften Anlagenparameter müssen Prüfungen festgelegt werden. Die Akzeptanzkriterien für diese Prüfungen resultieren aus den im Rahmen der Design-Qualifizierung

festgelegten Anforderungen. Diese stellen die Ober- und Untergrenzen dar. Ebenso ist es notwendig, Wiederholungsfrequenzen festzulegen, um den qualifizierten Status aufrechtzuerhalten. Hierbei sollten besonders das Risiko der Auftrittswahrscheinlichkeit und der mögliche Einfluss auf die Produktqualität bei einem Fehler des zu betrachtenden Anlagenteils einbezogen werden.

Die Durchführungsbeschreibungen und Akzeptanzkriterien für die Prüfungen müssen in Arbeitsanweisungen festgelegt werden. Diese sollten durch das Qualifizierungsteam geprüft und genehmigt werden. Die Arbeitsanweisungen dienen als Grundlage für die Erstüberprüfung im Rahmen des Qualifizierungsprojekts, aber auch für die routinemäßigen Wiederholungsüberprüfungen.

Finalisierung der Anweisungen für Betrieb und Reinigung Die Anweisungen für Betrieb und Reinigung, die im Rahmen der Installations-Qualifizierung erstellt wurden, werden durch die finale Autorisierung für den Einsatz im Routinebetrieb freigegeben. Arbeitsvorschriften sollten im Rahmen der Prozessvalidierung überprüft werden, Reinigungsanweisungen im Rahmen der Reinigungsvalidierung.

Formale Freigabe Die formale Freigabe stellt den letzten Schritt der Funktions-Qualifizierung dar. Die Anlage wird hiermit für den nächsten Schritt im Lebenszyklus freigegeben. Häufig stellt dieser Schritt auch die formale Übergabe der Anlage von der technischen Abteilung an die Produktionsabteilung dar.

Falls nach Abschluss des Qualifizierungsprojekts noch notwendige Aktivitäten offen sind, so müssen diese in Bezug auf ihren Einfluss auf den Routinebetrieb bewertet werden. Hierunter fällt z. B. eine fehlende Dokumentation. Gegebenenfalls müssen einschränkende Maßnahmen festgelegt werden. Für die Abarbeitung dieser Aktivitäten ist es notwendig, dass Verantwortlichkeiten und Termine festgelegt werden.

3.2.4.4 Leistungs-Qualifizierung (PQ)

Die Performance-Qualifizierung ist notwendig bei Qualifizierungen von Anlagen, die sich aus verschiedenen Anlagenteilen zusammensetzen und im Rahmen der Installations- und Funktions-Qualifizierung unabhängig voneinander betrachtet wurden. Im Rahmen der Leistungs-Qualifizierung erfolgt dann die Prüfung auf die entsprechende Zusammenarbeit der Einzelkomponenten im Rahmen des Prozesses. Häufig wird auf die Leistungs-Qualifizierung verzichtet, und die entsprechenden Prüfungen werden im Rahmen der Prozessvalidierung durchgeführt.

3.2.5 Aufrechterhaltung des Qualifizierungsstatus

Um den Qualifizierungsstatus der Anlage aufrechtzuerhalten, sind verschiedene Maßnahmen notwendig. Wie bereits beschrieben, sollte eine vorbeugende War-

tung etabliert werden, genauso wie eine regelmäßige Funktionsüberprüfung der kritischen Funktionen und Kalibrierung der Sensoren (s. Abschnitt 3.2.4.3 Funktions-Qualifizierung (OQ), Überprüfung der kritischen Anlagenparameter).

Unabhängig hiervon ist ein elementarer Bestandteil ein funktionierendes Änderungskontrollverfahren. Hierüber wird sichergestellt, dass bei Änderungen die entsprechende Dokumentation aktuell gehalten wird und notwendige Prüfungen sowie Kalibrierungen und Funktionsüberprüfungen durchgeführt werden.

3.2.6 Altanlagen-Qualifizierung

Die Qualifizierung einer Anlage, die sich bereits im Einsatz befindet und retrospektiv qualifiziert werden soll, hat grundsätzlich die gleiche Struktur wie die prospektive Vorgehensweise. Verständlicherweise entfällt hierbei ein großer Teil der Anlagenplanung, jedoch ist es unerlässlich, auch hier ein detailliertes Anforderungsprofil zu verfassen. Dieses dient als Grundlage für die Akzeptanzkriterien im Rahmen der Funktions-Qualifizierung.

Weiterhin ist auch eine Installations-Qualifizierung notwendig, um den Stand der technischen Dokumentation den vorhandenen Gegebenheiten anzupassen. Häufig ist bei Anlagen, die schon seit langer Zeit in Betrieb sind, die technische Dokumentation nicht mehr auf dem aktuellen Stand, da Änderungen teilweise ohne eine ausreichende Änderungskontrolle durchgeführt wurden. Vorbeugende Wartungsaktivitäten sind häufig schon etabliert, sollten aber im Rahmen der Installations-Qualifizierung auf Vollständigkeit und Richtigkeit überprüft werden.

Die Funktions-Qualifizierung unterscheidet sich kaum von der einer prospektiven Qualifizierung. Die kritischen Funktionen müssen erfasst und dafür Prüfungen etabliert werden, falls sie noch nicht vorhanden sind. Akzeptanzkriterien müssen anhand des Anforderungsprofils festgelegt werden.

Am Ende der retrospektiven Qualifizierung steht die formale Freigabe für die weiteren Validierungsaktivitäten.

3.2.7 Literatur

3.2.1 Verordnung über die Anwendung der Guten Herstellungspraxis bei der Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen und über die Anwendung der Guten fachlichen Praxis bei der Herstellung von Produkten menschlicher Herkunft (Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung – AMWHV), 3. November 2006

3.2.2 Anhang 15 zum EU-Leitfaden einer guten Herstellungspraxis, September 2001

3.2.3 Recommendations on Validation Master Plan, Installation and Operational Qualification, Non-Sterile Process Validation, Cleaning Validation, PIC/S, 1. Juli 2004

3.2.4 DIN 69905, Mai 1997

3.3 Prozessvalidierung

Ingo Ebeling

3.3.1 Grundlagen

Mithilfe der Prozessvalidierung soll dokumentiert bewiesen werden, dass Produktionsprozesse reproduzierbar zu einem Produkt führen, das eine den Anforderungen der Produktspezifikation entsprechende Qualität hat. War vor der Einführung von Validierungsaktivitäten noch die vorherrschende Meinung, ein Prozess sei unter Kontrolle, wenn das Endprodukt im Rahmen der Freigabeanalytik den Anforderungen entsprach, so wird heutzutage der Prozess wesentlich differenzierter betrachtet. Im Rahmen der Prozessvalidierung sollen Prozesse auf ihre Reproduzierbarkeit und Einsetzbarkeit in der Routineproduktion überprüft werden. Es kann dann durch regelmäßige In-Prozess-Kontrollen und Prozessparameterüberwachung sichergestellt werden, dass Prozesse weiterhin unter Kontrolle ablaufen.

Der zukünftige Trend geht jedoch dahin, die Prozesse nicht mehr über In-Prozess-Kontrollen außerhalb des Prozesses zu überwachen, sondern technisch eine ständige Überwachung der Prozessparameter zu gewährleisten. Dies stellt einen Teil der PAT (Process Analytical Technology) Initiative dar, deren Ziel es ist, erweiterte Prozesskenntnisse zu erlangen.

3.3.2 Rechtliche Vorgaben

Die grundsätzliche Forderung, Prozesse unter Kontrolle zu haben, findet sich in der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV), §13, Abs. 5 [3.3.1]: „Die zur Herstellung angewandten Verfahren sind nach dem jeweiligen Stand von Wissenschaft und Technik zu validieren. Kritische Phasen eines Herstellungsverfahrens müssen regelmäßig revalidiert werden."

Der Annex 15 zum EG-GMP-Leitfaden [3.3.2] ist die Umsetzung der Betriebsverordnung und befasst sich ausführlicher mit der Durchführung einer Prozessvalidierung. Hier werden Begrifflichkeiten definiert und die verschiedenen Arten der Validierung beschrieben.

Das PIC/S Dokument „Recommendations of Validation Master Plan, Installation and Operational Qualification, Non-Sterile Process Validation, Cleaning Validation" [3.3.3] befasst sich detailliert mit den Anforderungen an eine Prozessvalidierung. Hier wird die Durchführung im Detail beschrieben. Es ist somit als Umsetzungserläuterung des Annex 15 und letztendlich auch der Pharma-Betriebsverordnung zu sehen.

3.3.3 Voraussetzungen

Die Grundvoraussetzung für die Durchführung einer Prozessvalidierung ist der erfolgreiche Abschluss aller Qualifizierungsaktivitäten für die eingesetzten Anlagen. Darunter fallen sowohl das Produktionsequipment, welches direkt im Prozess eingesetzt wird, als auch alle Anlagen, die die Qualität des Endprodukts indirekt beeinflussen können. Außerdem müssen alle Anlagen, die für die Analytik und In-Prozess-Kontrollen eingesetzt werden, qualifiziert und die darauf durchgeführten Methoden erfolgreich validiert sein. Da besonders im Rahmen der Prozessvalidierung häufig analytische Prüfungen außerhalb der Routineprüfungen durchgeführt werden, ist ebenfalls darauf zu achten, dass auch die dabei eingesetzten Anlagen qualifiziert und die Methoden validiert sind.

Außerdem ist es zwingend erforderlich, dass der Prozess bereits vollständig entwickelt ist. Insbesondere das Scaling-Up muss erfolgreich durchgeführt worden sein. Hierunter versteht man die sukzessive Erhöhung der Produktionsgröße vom Labormaßstab bis zur Industrieproduktion. Dieses ist notwendig, da bei der Entwicklung eines Prozesses ein Produkt aus Kostengründen nur in kleinen Chargengrößen hergestellt wird. Wenn eine Produktion im Industriemaßstab folgen soll, werden häufig Produktionen mehrerer Zwischenstufen mit jeweils wachsenden Chargengrößen durchgeführt, um eine bessere Kenntnis über die qualitätsrelevanten Produktionsparameter zu bekommen. Der letzte Schritt ist die Herstellung im Produktionsmaßstab. Alle für den Prozess kritischen Parameter müssen zu diesem Zeitpunkt aus der Entwicklung und dem Scaling-Up bereits feststehen. Diese Daten können auch Bestandteil der Zulassungs- und Registrierungsdokumentation sein, was zur Folge hat, dass Änderungen an diesen Vorgaben nur unter Rücksprache mit den Behörden bzw. nur nach vorheriger Genehmigung erfolgen können.

Ein weiterer erforderlicher Punkt ist, dass die notwendigen In-Prozess-Kontrollen bekannt sind und für die Durchführung bereits Vorgabewerte ermittelt wurden. Im Rahmen der Prozessvalidierung werden die In-Prozess-Kontrollen daraufhin geprüft, ob über sie sichergestellt werden kann, dass der Prozess im Routinebetrieb ausreichend unter Kontrolle ist. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass eine klare Trennung zwischen der Prozessentwicklung und der Prozessvalidierung erkenntlich sein muss.

3.3.4 Lebenszyklus

Ein Produktionsprozess unterliegt einem festgelegten Lebenszyklus (Abb. 3.3.1). Nach dem erfolgreichen Abschluss der Prozessentwicklung folgt die Prozessvalidierung.

Wird die Validierung erfolgreich durchgeführt, kann der Prozess für den Routinebetrieb freigegeben werden. Ist die Validierung nicht erfolgreich, muss der Prozess optimiert werden. Dies sollte analog der Prozessentwicklung, also unab-

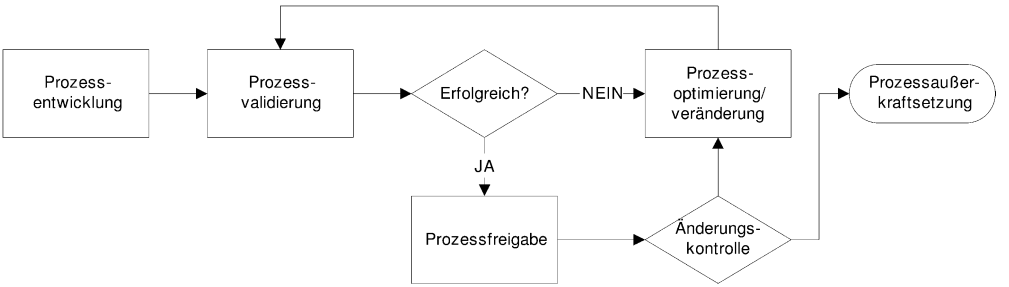


Abb. 3.3.1 Lebenszyklus eines Prozesses.

hängig von der Validierung geschehen. Nach Abschluss der Prozessoptimierung kann dann eine erneute Validierung erfolgen. Wichtig ist somit, dass Prozessentwicklung und Prozessvalidierung stets voneinander getrennt betrachtet werden.

Nach der Prozessfreigabe unterliegt der Prozess der Änderungskontrolle. Falls Änderungen am Prozess notwendig werden, also eine erneute Prozessoptimierung oder -veränderung folgt, so ist es häufig notwendig, den Prozess erneut zu validieren. Diese Revalidierung wird genau wie eine eventuelle Prozessaußerkraftsetzung über ein Änderungskontrollsystem verfolgt.

3.3.5 Arten der Prozessvalidierung

Man unterscheidet grundsätzlich drei Arten der Prozessvalidierung.

- Prospektive Validierung
  Die prospektive Validierung ist der Regelfall der Prozessvalidierung. Hierbei wird der Prozess vor der Markteinführung des Produkts validiert. Man spricht hierbei von Validierungschargen.
- Begleitende Validierung
  Die begleitende Validierung stellt einen stichhaltig zu begründenden Ausnahmefall dar, z. B. bei einer sehr geringen Produktionsmenge. Das Produkt wird parallel der Markteinführung validiert.
- Retrospektive Validierung
  Die retrospektive Validierung ist die Form der Validierung, die bei bereits bestehenden Prozessen eingesetzt wird, die bisher noch nicht validiert wurden. Die retrospektive Validierung wird anhand von Daten durchgeführt, die in der Routineproduktion einer repräsentativen Anzahl von Chargen aufgenommen wurden.

3.3.6 Validierungsteam

Im Rahmen einer Prozessvalidierung sollten die Rollen klar festgelegt werden. Dabei sollten mindestens die folgenden Rollen im Rahmen des Validierungsprojekts vorhanden sein.

- Projektkoordinator/-leiter: Der Projektkoordinator hat die Aufgabe sicherzustellen, dass alle notwendigen Dokumente zeitnah erstellt werden. Ebenso ist er für die Gesamtkoordination des Validierungsprojekts zuständig.
- Produktionsverantwortlicher/Betreiber: verantwortlich für alle prozessbezogenen Aspekte der Validierung. Der Betreiber ist zusammen mit dem Prozessentwickler aus pharmazeutischer Sicht der Prozessfachmann.
- Prozessentwicklung: Hierbei handelt es sich um die Funktion, die im Rahmen der Prozessentwicklung für den Scale-Up und den Produkttransfer in die Produktionsstätte zuständig ist. Der Prozessentwickler ist ein Prozessfachmann und sollte daher in das Validierungsteam einbezogen werden. Für ihn stellt es meist den Abschluss in seiner Arbeit mit dem Produkt dar.
- Probenahme: verantwortlich für die Probenahme, die einen der kritischsten Schritte im Rahmen der Prozessvalidierung darstellt. Eine falsche oder falsch dokumentierte Probenahme kann zu falschen Ergebnissen bzw. zu einer falschen Ergebnisauswertung führen und damit zur falschen Bewertung des Prozesses. Häufig sind Fehler, die während der Probenahme gemacht werden, im weiteren Verlauf der Prozessvalidierung nur schwer nachzuvollziehen und zu korrigieren.
- Qualitätskontrolle: Fachbereich der Analytik. Sie stellt sicher, dass alle notwendigen Analysemethoden gerätetechnisch möglich und validiert sind. Außerdem müssen die notwendigen Kapazitäten eingeplant werden.
- Qualitätssicherung: Verantwortlich für das Gesamtsystem und die rechtliche Einhaltung der Rahmenbedingungen der Prozessvalidierung und meist auch für die Bereitstellung von Handlungsanweisungen und Vorlagedokumenten.
- Validierungsverantwortliche: Verantwortlich für die Genehmigung der wichtigen Validierungsschritte und der Freigabe des Prozesses. Im pharmazeutischen Bereich sind dies die pharmazeutisch Verantwortlichen, also der Leiter der Herstellung sowie der Leiter der Qualitätskontrolle bzw. die jeweils sachkundige Person.

3.3.7 Validierungsumfang

Grundsätzlich muss jeder Produktionsprozess validiert sein, jedoch können Ergebnisse teilweise von anderen Prozessen übertragen werden. Von solchen Transfers kann Gebrauch gemacht werden, um den Gesamtvalidierungsumfang zu reduzieren. Jedoch sollte im Rahmen der Validierungsplanung schon festgelegt werden, wenn ein solches Vorgehen angewendet werden soll. Grundsätzlich gibt es zwei verschiedene Möglichkeiten, Prozessergebnisse zu übertragen:

- Bracketing
  Das Bracketing ist das sog. Einklammern von vergleichbaren Prozessen, die sich nur in maximal einem Freiheitsgrad unterscheiden. Hierbei werden im Regelfall nur die beiden Extremwerte betrachtet. Ein Beispiel hierfür ist ein Produkt in verschiedenen Wirkstoffkonzentrationen, bei dem nur die höchste und die niedrigste Konzentration betrachtet werden.
- Matrixing
  Unter Matrixing versteht man die Erstellung einer Matrix, in der alle Prozesse aufgeführt sind und auf ihre Vergleichbarkeit überprüft werden. Anhand vergleichbarer Parameter wird so versucht, den Validierungsumfang zu reduzieren. Die Prozesse können sich hierbei um mehrere Freiheitsgrade unterscheiden. Ein Beispiel hierfür ist die Verpackung verschiedener Produkte mit unterschiedlichen Blistergrößen, Mengen und Verpackungen.

3.3.8 Durchführung der Validierung

Grundsätzlich sollte vor der Durchführung der Prozessvalidierung entschieden werden, ob es sich um eine prospektive, begleitende oder retrospektive Validierung handelt. Im Folgenden werden die drei unterschiedlichen Formen der Prozessvalidierung im Detail beschrieben.

3.3.8.1 Prospektive Validierung

Die prospektive Validierung stellt den Normalfall eines Validierungsprojekts dar. Nach Abschluss der erfolgreichen Projektentwicklung wird der Prozess an den zu produzierenden Betrieb übergeben. Dieser stellt vor Markteinführung über die Prozessvalidierung sicher, dass der Prozess reproduzierbar zu einem Produkt mit den entsprechenden Qualitätsmerkmalen führt. Die Planung der Prozessvalidierung erfolgt im Validierungsplan.

3.3.8.2 Prozessvalidierungsplan

Im Rahmen des Prozessvalidierungsplans werden der Umfang und die Planung des Validierungsprojekts festgelegt. Der Plan sollte von möglichst allen Teilnehmern des Validierungsteams geprüft und durch die Validierungsverantwortlichen genehmigt werden. Der Plan kann grob in die folgenden Kapitel unterteilt werden, die mindestens den angegebenen Inhalt umfassen sollten.

Verantwortlichkeiten, Validierungsumfang und Zeitplanung Die unter Punkt 3.3.6 „Validierungsteam“ festgelegten Rollen müssen im Rahmen des Validierungsplans festgelegt werden. Es empfiehlt sich, kurz die genauen Aufgaben der einzelnen Rollen aufzulisten, sodass jedes Teammitglied sein Aufgabengebiet kennt. Ebenso ist es wichtig, den Validierungsumfang genau festzulegen. Manchmal kann es notwendig werden, die Validierung in unterschiedliche Teil-

aspekte zu dividieren, die nacheinander validiert werden können. So kann z. B. die Herstellung der Tablettenkerne unabhängig der Validierung der Befilmung oder der Verpackung des Endprodukts erfolgen. Als letzter Punkt sollte auch eine eindeutige Zeit- und Aufgabenplanung aufgeführt sein, damit alle beteiligten Abteilungen ihre Kapazitäten dementsprechend einplanen können.

Qualifizierungs- und Validierungsstatus Das gesamte Equipment, das im Rahmen der Produktion eingesetzt werden soll, muss im Validierungsplan mit seinem Qualifizierungsstatus aufgeführt werden. Die Auflistung dient der Übersicht und Sicherstellung, dass nur qualifiziertes Equipment eingesetzt wird.

Ebenso wie das Equipment müssen auch alle analytischen Methoden, die im Rahmen der Prozessvalidierung zum Einsatz kommen, hier aufgelistet werden. Diese Auflistung dient der Übersicht und Sicherstellung, dass nur validierte Methoden eingesetzt werden. Ergänzend können auch alle Laborgeräte mit ihrem Qualifizierungsstatus angegeben werden.

Prozess- und Produktbeschreibung Eine ausführliche Prozessbeschreibung ist äußerst wichtig für die Bewertung. Die Prozessbeschreibung geht aus der Prozessentwicklung hervor und muss mit dem an die zuständigen Behörden gemeldeten Prozess übereinstimmen. Außerdem muss die Prozessbeschreibung mit der Dokumentation übereinstimmen, die für die Herstellung als Arbeitsanweisung eingesetzt werden soll. Es bietet sich an, die Prozessbeschreibung sowohl als Flow-Chart abzubilden als auch die einzelnen Prozessschritte in Prosa zu beschreiben. Eventuell sollten direkte Referenzen zur Arbeitsanweisung wie z. B. Kapitelnummern oder die Nummerierung der Arbeitsgänge mit aufgeführt werden.

Weiterhin sollte die genaue Zusammensetzung des Produkts angegeben werden und zwar sowohl in Bezug auf die Ausgangsstoffmenge als auch auf die Mengen pro Gewichts- oder Dosierungseinheit. Ergänzend hierzu ist es notwendig, die eingereichte bzw. im Rahmen der Prozessentwicklung ermittelte Freigabespezifikation für das Produkt aufzulisten.

Risikobetrachtung und durchzuführende Prüfungen Im Rahmen eines Prozesses sind vielfältige Parameter vorhanden, die einen Einfluss auf die Qualität des Produkts haben könnten. Während der Entwicklung sollte evaluiert werden, welche dieser Parameter kritisch sind und daher in einem festgelegten Umfang eingehalten werden müssen. Dieser Umfang kann jedoch eine relativ große Spanne haben, ohne dass die Qualität außerhalb der geforderten Akzeptanzkriterien liegt. Die Validierung bei einer mittleren Parametereinstellung kann jedoch nicht unbedingt darüber Aufschluss geben, ob auch bei der Ausnutzung der Parameter die reproduzierbare Qualität des Produkts sichergestellt ist. Daher sollten diese Parameter im Rahmen der Risikoanalyse erkannt und während der einzelnen Validierungsläufe variiert werden. Darunter fällt z. B. die Geschwindigkeit der Tablettenpresse, die von den Vorgaben her erheblich variieren kann und häufig für die laufende Produktion auch variieren muss. Wichtig ist

jedoch, dass im Rahmen der Prozessvalidierung kein Challenging, also die eigentliche Grenzwertfindung stattfindet. Es sollen lediglich die Vorgabewerte, die im Rahmen der Entwicklung ermittelt wurden, auf ihre Einsetzbarkeit überprüft werden.

Jeder Arbeitsschritt des Prozesses sollte daraufhin betrachtet werden, ob er einen negativen Einfluss auf die Produktqualität haben könnte. Dies sollte, wenn möglich, über eine standardisierte Risikoanalyse erfolgen. Prozessschritte, die eine kritische Einstufung bekommen, müssen im Rahmen der Prozessvalidierung überprüft werden. Diese Überprüfung kann durch die Durchführung von In-Prozess-Kontrollen, ergänzende Überprüfungen oder die reine Dokumentation von Betriebsparametern erfolgen.

Weiterhin müssen alle im Rahmen der Prozessvalidierung durchzuführenden Prüfungen im Validierungsplan zusammen mit den jeweiligen Akzeptanzkriterien und einem eventuellen Verweis auf die durchzuführende Methode angegeben werden. Hierunter fallen sowohl die In-Prozess-Kontrollen als auch alle weiteren Untersuchungen.

Probenziehungsplan Der Probenziehungsplan stellt einen der elementaren Bestandteile des Validierungsplans dar, da die richtige Probenahme und die richtige Dokumentation der Probenahme für die Richtigkeit der Ergebnisse und ihre Auswertbarkeit eine essenzielle Rolle spielen. Daher sollten aus dem Probenahmeplan folgende Informationen ersichtlich sein:

- Probenehmer
- Probenahmezeit
- Probenahmeort
- Probenahmegefäß
- Probenahmemenge
- Probenahmegerät
- Beschriftung des Probenahmegefäßes
- Probenversand.

Der Probenziehungsplan sollte außerdem die Möglichkeit enthalten, dass die Ziehung der Proben adäquat, mit allen notwendigen Informationen, dokumentiert werden kann.

3.3.8.3 **Prozessvalidierungsbericht**

Der Prozessvalidierungsbericht fasst die Ergebnisse der durchgeführten Prozessvalidierung zusammen. In diesem Dokument erfolgt die Bewertung eventuell aufgetretener Abweichungen sowie die Prozessfreigabe für den Routinebetrieb, falls die Validierung erfolgreich war. Es kann sinnvoll sein, im Rahmen der Berichterstattung den Großteil des Plans zu wiederholen, um ein Dokument zu erstellen, das für sich allein aussagekräftig ist. Nicht notwendig ist die Wiederholung des Teils „Verantwortlichkeiten, Validierungsumfang und Zeitplanung“, da diese Informationen nach Abschluss der Validierung keine Aus-

sagekraft mehr haben. Ergänzend zum Plan müssen die folgenden Kapitel aufgenommen werden, die mindestens den angegebenen Inhalt umfassen sollten.

Zusammenfassung der Ergebnisse Alle Ergebnisse, die im Rahmen der Validierung ermittelt wurden, müssen im Validierungsbericht angegeben werden. Es sollten mindestens die Endergebnisse aufgeführt werden. Wenn der Umfang der Rohdaten, die zur Ermittlung der Endergebnisse angefallen sind, für die Aufnahme im Bericht zu groß ist, sollte zumindest eine Referenz auf die Ablage vorhanden sein, die es ermöglicht, dass auf diese Daten jederzeit wieder zugegriffen werden kann. Im Einzelfall kann es sinnvoll sein, die Ergebnisse auch grafisch darzustellen.

Um eine Bewertung der Ergebnisse zu ermöglichen, sollten jeweils die Vorgabewerte mit ihren Akzeptanzkriterien angegeben werden. Die Werte, die diesen Akzeptanzkriterien nicht entsprechen, sollten optisch kenntlich gemacht werden, z. B. durch Fettschrift.

Im Rahmen der Autorisierung muss klar definiert sein, wer für die Überprüfung des fehlerfreien Übertrags der ermittelten Daten zuständig ist, da ansonsten gerade bei großen Datenmengen das Risiko von Übertragungsfehlern relativ hoch ist. Ein eventueller Übertragungsfehler kann zu einer falschen Bewertung der Ergebnisse führen.

Bewertung der Abweichungen Alle Abweichungen, die während der Durchführung aufgetreten sind, müssen angegeben und bewertet werden. Hierunter fallen nicht nur Ergebnisse, die nicht innerhalb der Akzeptanzkriterien liegen, sondern auch alle weiteren Vorkommnisse. Dies könnten z. B. Auffälligkeiten in der Analytik, dem Prozess oder der Probenahme sein. Weiterhin sollte eine Bewertung dieser Abweichungen durchgeführt werden, in der stichhaltig der Einfluss auf die Validierungsergebnisse bewertet wird.

Validierungsergebnis Abschließend sollte der gesamte Prozess, der im Rahmen der Validierung betrachtet wurde, bewertet werden. Hierbei ist es notwendig, dass eine klare Aussage dahingehend gemacht wird, ob der Prozess valide ist, also im Routinebetrieb eingesetzt werden kann oder ob eventuelle Einschränkungen vorhanden sind. Alle nach Abschluss der Validierung noch durchzuführenden Aktionen müssen aufgeführt sein. Dazu sollten, wenn möglich, Verantwortlichkeiten und Termine angegeben werden. Darunter können z. B. noch zu erstellende Dokumente fallen.

3.3.8.4 Begleitende Validierung

Die begleitende Validierung ist dann notwendig, wenn der Start der Routineproduktion vor dem Abschluss der Validierung liegt. Dieses kann z. B. dann der Fall sein, wenn ein Produkt an einen Lohnhersteller übertragen wird oder ein bekannter Prozess auf eine andere Wirkstoffmenge oder Tablettenform geändert wird.

Die eigentliche Durchführung der begleitenden Validierung und damit auch die Dokumentation unterscheidet sich nicht von der prospektiven Validierung, jedoch sollte im Rahmen des Validierungsplans eindeutig darauf verwiesen werden, dass es sich um eine begleitende Validierung handelt. Diese Vorgehensweise muss stichhaltig begründet werden.

3.3.8.5 **Retrospektive Validierung**

Die retrospektive Prozessvalidierung kann dann angewendet werden, wenn etablierte Prozesse validiert werden sollen, die bisher noch nicht prospektiv oder begleitend validiert wurden. Hierbei erfolgt im Gegensatz zur prospektiven und begleitenden Validierung keine praktische Durchführung. Anhand von historischen Daten wird bewertet, ob der Prozess valide zu dem geforderten Ergebnis führt. Hierbei ist elementar, dass ausreichendes Datenmaterial vorliegt, um einen aussagekräftigen Eindruck zu erhalten. Als aussagekräftig werden die Daten von minimal 10–30 Chargen gesehen, wobei der Trend eher zu einer Auswertung von mehr Chargen geht. Wichtig ist hierbei zu beachten, dass im zeitlichen Rahmen der bewerteten Chargen keine qualitätsbeeinflussenden Änderungen durchgeführt wurden.

Generell jedoch sollte die retrospektive Validierung eine Ausnahme darstellen, was im Regelfall gegeben ist, da zum jetzigen Zeitpunkt der Großteil aller alten Prozesse in der pharmazeutischen Industrie bereits validiert ist.

3.3.9
Aufrechterhaltung des validierten Status

Nach erfolgreichem Abschluss der Validierung kann der Prozess in der Routineproduktion eingesetzt werden. Von diesem Moment an ist es wichtig, den Validierungsstatus aufrechtzuerhalten.

Wie bereits in Abschnitt 3.3.2 „Rechtliche Vorgaben“ angesprochen, fordert die Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung die regelmäßige Revalidierung der kritischen Phasen des Herstellungsverfahrens. Dies ist ein Beitrag dazu, den Validierungsstatus eines Prozesses aufrechtzuerhalten. Weiterhin findet auch hier die Änderungskontrolle Anwendung. Die beiden Systeme können auch zusammen greifen, wenn durch die Änderungskontrolle eine Revalidierung gefordert wird.

Ein weiteres System, das darüber Aufschluss gibt, ob Prozesse noch unter Kontrolle sind, ist der Annual Review oder der Product Quality Review. Hierbei werden unter anderem alle im Laufe eines Jahres dokumentierten Parameter, Abweichungen und In-Prozess-Kontroll- und Endanalytikergebnisse zusammengefasst und bewertet. Aus der Auswertung dieser Ergebnisse können wichtige Erkenntnisse darüber gezogen werden, ob der Prozess unter Kontrolle ist.

3.3.9.1 Revalidierung

Wie in der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung gefordert, müssen kritische Phasen der Prozessvalidierung regelmäßig revalidiert werden. Es gibt jedoch keine Angaben darüber, in welchen Abständen revalidiert werde sollte. Daher sollte eine Risikoabschätzung durchgeführt werden, ob und wann eine routinemäßige Revalidierung notwendig ist oder ob eventuell ganz darauf verzichtet werden kann, wenn im Rahmen des Prozesses genügend Daten erfasst werden.

Eine Revalidierung muss aber zumindest dann durchgeführt werden, wenn eine qualitätsbestimmende Änderung des Prozesses oder gewisser Prozessparameter dieses notwendig machen.

3.3.9.2 Änderungskontrolle (Change Control)

Eines der wichtigsten Instrumente zur Aufrechterhaltung des validierten Zustands ist die Änderungskontrolle. Hierüber wird sichergestellt, dass bei Änderungen, die in direkter oder indirekter Folge einen Einfluss auf den validierten Zustand haben könnten, entsprechende Maßnahmen getroffen werden, den Prozess weiterhin unter Kontrolle zu halten. Außerdem kann über ein solches System auch die Compliance, also die Übereinstimmung mit den Registrierungsunterlagen gewährleistet werden. Dieses Instrument kann natürlich auch zur Sicherstellung vieler anderer Systeme genutzt werden, so z. B. für die Aufrechterhaltung der Erfüllung sicherheitstechnischer Aspekte oder administrativer Abläufe.

Es gibt zwei verschiedene Abläufe bei notwendigen Änderungen. Die normalen Änderungen, die nicht sofort umgesetzt werden müssen, bei denen also alle möglichen Einflüsse auf andere Systeme vorab evaluiert werden können und die Änderung vor der Durchführung von den verantwortlichen Personen schriftlich genehmigt wird. Die zweite Variante ist die sog. Notfalländerung. Hierbei handelt es sich um Änderungen, deren Umsetzung aus sicherheitstechnischen Gründen oder betriebstechnischen Abläufen sofort erfolgen muss. Eine solche Änderung ist zwar vorab mindestens mündlich von einer verantwortlichen Person zu genehmigen, die Prüfung und die schriftliche Genehmigung können aber nach Umsetzung der Änderung stattfinden. Eventuell muss im Rahmen der Freigabe des Produkts noch einmal auf diese Änderung eingegangen werden.

Dokumentation Es bietet sich an, für das Änderungssystem ein festes Formular zu erstellen, in dem die Abläufe genau vorgegeben sind. Dies ist sehr hilfreich, um für alle Beteiligten, also den Antragsteller, die Prüfer und die Genehmiger einen übersichtlichen Workflow zu schaffen. Weiterhin hat es sich als sinnvoll herausgestellt, für bestimmte Änderungsvorgänge, die sich im Ablauf wiederholen, eigene Systeme und Formulare zu erstellen, da das etwas offener gehaltene, allgemeine Änderungssystem meist mehr Zeit in Anspruch nimmt.

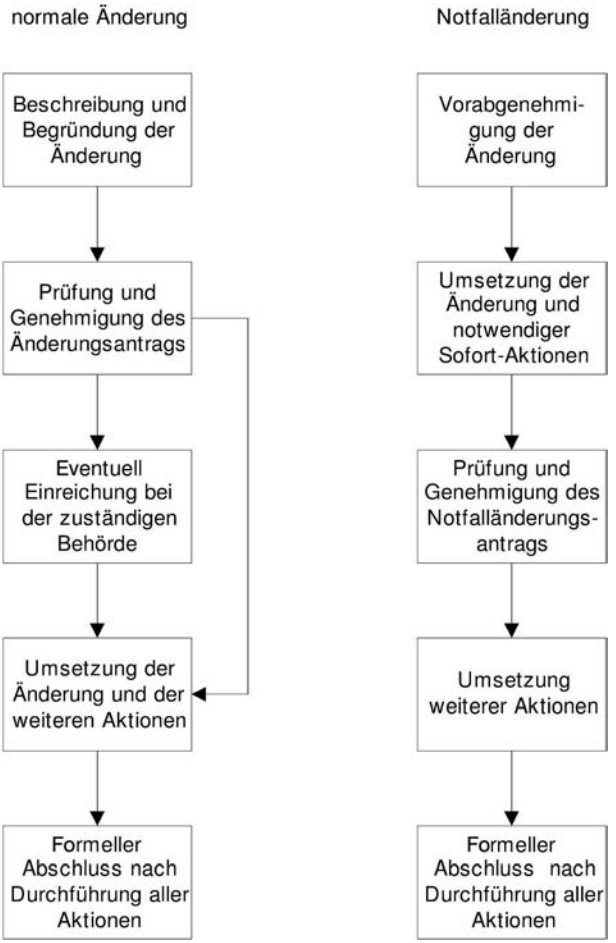

normale Änderung
Beschreibung und Begründung der Änderung
Prüfung und Genehmigung des Änderungsantrags
Eventuell Einreichung bei der zuständigen Behörde
Umsetzung der Änderung und der weiteren Aktionen
Formeller Abschluss nach Durchführung aller Aktionen
Notfalländerung
Vorabgenehmigung der Änderung
Umsetzung der Änderung und notwendiger Sofort-Aktionen
Prüfung und Genehmigung des Notfalländerungsantrags
Umsetzung weiterer Aktionen
Formeller Abschluss nach Durchführung aller Aktionen

Abb. 3.3.2 Unterschiede normale Änderung/Notfalländerung.

Normale Änderung Die normale Änderung stellt den Standardfall dar. Ein Beispiel ist der geplante Einsatz einer Anlage, die im Validierungsumfang nicht betrachtet wurde.

Der Vorgang wird mit der Beschreibung und Begründung der Änderung gestartet. Hierbei ist es wichtig, dass nicht nur die Änderung exakt beschrieben, sondern auch eine stichhaltige Begründung geliefert wird, warum die Änderung notwendig ist. Dabei kann eventuell auch auf Daten referenziert werden, die im Rahmen von vorab durchgeführten Machbarkeitsstudien ermittelt wurden.

Als nächster Schritt wird bewertet, auf welche Systeme und Vorgabedokumente die geplante Änderung Einfluss haben könnte. Dabei sollten alle Fachdisziplinen eingebunden werden, die einen Beitrag zu diesem Thema leisten

können. Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Bewertung des Einflusses auf die Registrierungs- und Zulassungsdokumentation. Hierbei muss bewertet werden, ob eine Änderung den zuständigen Behörden gemeldet werden muss. Je nach Änderung sind dabei die Vorgehensweisen unterschiedlich. Manche Änderungen müssen den Behörden nur mitgeteilt, andere müssen vorab genehmigt werden. Diese Vorgaben sind sehr komplex und differieren landesspezifisch. Daher sollten die Verantwortlichen für die Zulassungsdokumentation in das Änderungskontrollwesen einbezogen werden. Abschließender Punkt der Bewertung ist die schriftliche Genehmigung durch die pharmazeutisch Verantwortlichen.

Nachdem die Bewertung abgeschlossen ist, kann die Änderung umgesetzt werden. Hierzu sollte vorab ein Durchführungsplan verfasst werden, der alle notwendigen Aktionen mit Zuständigkeiten und Terminen auflistet. Alle geplanten Aktionen sollten entsprechend der Vorgaben umgesetzt werden. Abschließend wird die Umsetzung der Änderung, inkl. aller Folgemaßnahmen, durch die pharmazeutisch Verantwortlichen mit der Genehmigung formal beendet.

Notfalländerung Die Notfalländerung sollte die Ausnahme im allgemeinen Änderungssystem darstellen. Sie wird dann notwendig, wenn eine Änderung sofort umgesetzt werden muss, da ansonsten ein Sicherheitsrisiko besteht oder der Produktionsablauf kritisch unterbrochen wird. Das wäre z. B. dann der Fall, wenn die Produktion durch einen Maschinenausfall unterbrochen wird und ohne eine sofortige Reparatur mit einem nicht spezifikationsgleichen Bauteil die Charge vernichtet werden müsste. Eine Notfalländerung muss als solche klar erkennbar und begründbar sein. Das System sollte nicht missbraucht werden, um dringliche Änderungen möglichst schnell umzusetzen.

Vor der Umsetzung der Änderung muss mindestens die mündliche Freigabe von einem der pharmazeutisch Verantwortlichen vorliegen. Dies kann auch fernmündlich mit nachträglicher Dokumentation geschehen. Danach kann die Umsetzung durchgeführt werden. Jedoch sollte von den Beteiligten in jedem Fall evaluiert werden, welche Aktionen vor dem endgültigen Einsatz notwendig sind. Dazu könnte z. B. die Kalibrierung eines eingebauten Sensors zählen.

Nach Umsetzung der Änderung ist der weitere Verlauf analog der Vorgehensweise bei normalen Änderungen.

3.3.10 Literatur

3.3.1 Verordnung über die Anwendung der Guten Herstellungspraxis bei der Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen und über die Anwendung der Guten fachlichen Praxis bei der Herstellung von Produkten menschlicher Herkunft (Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung – AMWHV), 3. November 2006

3.3.2 Anhang 15 zum EU-Leitfaden einer guten Herstellungspraxis, September 2001

3.3.3 Recommendations on Validation Master Plan, Installation and Operational Qualification, Non-Sterile Process Validation, Cleaning Validation, PIC/S, 1. Juli 2004

3.4 Risikoanalyse

Ingo Ebeling

3.4.1 Grundlagen

Die Risikoanalyse ist ein elementares Werkzeug in der Qualitätssicherung, welches bewusst, aber auch unbewusst, tagtäglich eingesetzt wird. Der Einsatz dient der besseren Kenntnis von Prozessen, Produkten oder Anlagen und zur Dokumentation dieser Ergebnisse, um auch für Außenstehende, z. B. Auditoren und Prozessneulinge, Transparenz zu erreichen. Außerdem können Risiken priorisiert und somit entsprechend ihres Einflusses auf die Produktqualität abgearbeitet werden.

Der Annex 15 zu den EU-GMP Richtlinien [3.4.1] definiert die Risikoanalyse als „Methode, das Funktionieren von Ausrüstung oder prozesskritischen Parametern zu bewerten und zu definieren". Diese Definition bezieht sich lediglich auf den Einsatz im Rahmen von Validierungen und Qualifizierungen. Die Risikoanalyse hat jedoch wesentlich größere Einsatzmöglichkeiten im pharmazeutischen Umfeld. Im Weiteren werden verschiedene Arten der Risikoanalyse mit ihren Einsatzmöglichkeiten vorgestellt.

3.4.2 Arten der Risikoanalyse

Grundsätzlich können zwei verschiedene Vorgehensweisen bei der Risikoanalyse unterschieden werden. Die intuitive oder formlose Methode, also die Risikoanalyse, die ohne ein vorgegebenes Muster oder eine festgelegte Struktur durchgeführt wird, und die formale oder strukturierte Vorgehensweise, also die Durchführung anhand von vorformulierten und vorgegebenen Abläufen.

Für die strukturierte Risikoanalyse gibt es viele unterschiedliche Methoden. Die beiden am häufigsten eingesetzten Methoden sind die FMEA (Fehler-Möglichkeits-und-Einfluss-Analyse) und die HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Points).

Grundsätzlich kann bemerkt werden, dass jede der nachführend aufgelisteten Risikoanalysen eingesetzt werden kann. Ihr Einsatzgebiet ist jedoch unterschiedlich. Wichtig ist deshalb eine Festlegung, wofür die jeweilige Risikoanalyse eingesetzt werden soll.

3.4.2.1 Formlose Vorgehensweise

Die einfachste Vorgehensweise für eine Risikoanalyse stellt die formlose Durchführung dar. Hierbei wird versucht, mit einer reinen Bewertung in Prosa ein Risiko zu definieren und/oder zu bewerten. Grundsätzlich werden viele all-

tägliche Entscheidungen aufgrund dieser intuitiven Abschätzung getroffen. Wichtig ist hierbei, dass die Risikoanalyse nicht nur im Kopf abläuft, sondern auch dokumentiert und möglichst mit stichhaltigen, nachvollziehbaren Argumenten begründet wird.

Die Vorteile der formlosen Risikoanalyse liegen in der einfachen Durchführbarkeit und den vielfältigen Einsatzmöglichkeiten. Diese Form der Risikoanalyse kann praktisch zu jedem Zweck eingesetzt werden. Ebenso ist der Schulungsaufwand sehr gering, was einen schnellen und unkomplizierten Einsatz gewährleistet. Die Nachteile sind die starke Subjektivität und die häufig nicht reproduzierbaren und später schlecht nachvollziehbaren Ergebnisse.

Der Einsatz dieser Art der Risikoanalyse sollte sich auf einfache Fälle beschränken. Für strukturierte Abläufe, wie z. B. der Einsatz während der Validierung oder der Qualifizierung ist diese Methode eher ungeeignet.

3.4.2.2 **FMEA**

Die FMEA ist die wohl am häufigsten eingesetzte Form der Risikoanalyse. Hierbei wird das potenzielle Risiko in Bezug auf drei Faktoren bewertet.

- Auftrittswahrscheinlichkeit
  Wie hoch ist das Risiko, dass der Fehler oder die Abweichung auftritt?
- Bedeutung
  Was bedeutet es für das zu bewertende Objekt, wenn der Fehler auftritt?
- Erfassungswahrscheinlichkeit
  Wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit, den Fehler bzw. die Abweichung beim Auftritt zu entdecken?

Für die einzelnen Faktoren wird eine bestimmte Anzahl möglicher Antworten vorgegeben. So können z. B. für jeden Faktor fünf Antworten möglich sein, die jeweils abgestuft ein hohes bis geringes Risiko beschreiben. Jeder Antwort wird eine Punktzahl von 1 bis 5 zugeordnet, wobei die niedrigste Zahl jeweils der Antwort mit dem geringsten Risiko entspricht. Bei mehr oder weniger möglichen Antworten wird die Zahl der Menge angepasst. Abschließend werden die Zahlen für die drei Faktoren miteinander multipliziert. Das Ergebnis stellt die sog. Risikoprioritätszahl dar. Je höher diese Zahl, desto höher das Risiko, das von dem jeweils betrachteten Objekt ausgeht. Mithilfe der Risikozahl können nun individuelle Korrekturmaßnahmen festgelegt werden, um das Risiko auf ein annehmbares Maß zu verringern.

Der Vorteil der FMEA ist die strukturierte Vorgehensweise und damit die Festlegung von objektiven und nachvollziehbaren Ergebnissen. Jedoch hängen die Ergebnisse stark von der gewählten Einschätzung in den drei Faktoren ab, sodass häufig eine Pseudoobjektivität vorhanden ist, die jedoch auf einer subjektiven Einschätzung beruht. Der Nachteil der FMEA ist die hohe Komplexität des Verfahrens und der damit verbundene hohe Schulungsaufwand.

Die FMEA ist sehr gut bei strukturierten Abläufen, wie z. B. Qualifizierungen und Validierungen einsetzbar.

3.4.2.3 **HACCP**

Die HACCP ist ein mehrstufiges Verfahren zur Risikoabschätzung mit dem Ziel, Gefahren und ihre kritischen Kontrollpunkte zu ermitteln und über diese sicherzustellen, dass Risiken auf ein Mindestmaß beschränkt sind. Der Ablauf der HACCP ist in die folgenden Abläufe zu unterteilen:

- Umfang und Zielsetzung
  Festlegung, welches Ziel mit der Risikoanalyse erreicht werden soll und welcher Umfang betrachtet wird.
- Ermittlung der potenziellen Gefährdungen (HA = Hazard Analysis)
  Betrachtung des Prozesses und Ermittlung der vorhandenen Risiken gegenüber vorgegebenen Kriterien.
- Ermittlung der kritischen Kontrollpunkte (CCP = Critical Control Points)
  Zu den ermittelten Gefährdungen müssen jeweils die Kontrollpunkte festgelegt werden.
- Grenzwerte und Verfahren zur Überwachung der kritischen Kontrollpunkte
  Für die kritischen Kontrollpunkte müssen im nächsten Schritt Grenzwerte und Verfahren festgelegt werden, um diese zu überwachen.
- Korrigierende Maßnahmen bei Nichteinhalten der Grenzwerte
  Es müssen Maßnahmen festgelegt werden, die bei Abweichungen von Grenzwerten im Rahmen der Überwachung der kritischen Kontrollpunkte notwendig sind.
- Verfahren zur Überwachung der Effizienz
  Festlegung der Maßnahmen, die durchgeführt werden müssen, um die Effizienz der Methodik zu überwachen und das Verfahren ständig zu optimieren.

Die Vorteile der HACCP liegen ebenso wie die Vorteile der FMEA bei der strukturierten Vorgehensweise und der Findung von objektiven und nachvollziehbaren Ergebnissen. Nachteile sind die eingeschränkte Einsatzmöglichkeit und die hohe Komplexität des Verfahrens, die einen hohen Schulungsaufwand und Experten erfordert.

Das hauptsächliche Einsatzgebiet der HACCP ist die Evaluierung des Kontaminationsrisikos im Rahmen von Prozessbetrachtungen. Dabei können verschiedene Arten von Kontaminationen betrachtet werden: z. B. chemisch, mikrobiologisch oder anlagenbedingt.

3.4.3 **Literatur**

3.4.1 Anhang 15 zum EU-Leitfaden einer guten Herstellungspraxis, September 2001

3.5 Reinigungsvalidierung

Norbert Nierycholk

3.5.1 Einleitung

Die effektive Reinigung von pharmazeutischen Produktionsanlagen ist ein unabdingbarer Prozess bei der Herstellung pharmazeutischer Produkte. Die vollständige Entfernung von Produktresten aus Anlagen trägt zur Herstellung eines Produkts mit der erforderlichen Qualität bei. Mit den wachsenden Anforderungen an die Qualität von Arzneimitteln in den letzten Jahren hat auch die Validierung der Reinigungsprozesse stetig an Wichtigkeit gewonnen. Die Reinigungsvalidierung belegt die Wirksamkeit eines Reinigungsverfahrens und stellt sicher, dass dieses Verfahren mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit zur Herstellung eines spezifikationskonformen Produkts führt.

3.5.2 Richtlinien

Bereits 1989 wies der EG-GMP-Leitfaden auf die Gefahr einer Kreuzkontamination zwischen Produkten aufgrund von Rückständen in Produktionsanlagen hin. Seitdem gilt die Reinigung als ein kritischer Aspekt zur Sicherung der Produktqualität.

Zu den aktuellen Guidelines gehört die PIC 006-2 vom 1. Juli 2004. Diese geht sehr detailliert auf die im Rahmen der Reinigungsvalidierung geforderten Aktivitäten und deren Dokumentation ein.

„Cleaning Procedures must strictly follow carefully established and validated methods of execution."

Hier ergeht auch die Forderung nach einer lückenlosen Dokumentation sämtlicher, routinemäßig durchgeführter Reinigungsprozesse.

„Records should be kept of cleaning performed … the cleaning record should be signed by the operator who performed the cleaning."

Der „FDA Guide to Inspections Validation of cleaning processes" wendet sich in erster Linie an die FDA-Inspektoren und zeigt die Punkte auf, die bei der Auditierung von pharmazeutischen Firmen beachtet werden sollten. Aus diesem Grund ist dieser Guide auch eine unverzichtbare Hilfe für pharmazeutische Unternehmer bei der Implementierung einer Reinigungsvalidierung.

3.5.3 Mikrobiologische Kontamination

Spricht man von einer Verunreinigung des Produktionsequipments, sind nicht nur die möglicherweise vorhandenen Rückstände des Vorprodukts gemeint

(Kreuzkontamination), sondern auch mikrobielle Verunreinigungen (mikrobiologische Kontamination). Diese Abhandlung beschränkt sich jedoch auf die Reinigung von Produktrückständen. Deshalb erfolgt an dieser Stelle nur ein kurzer Kommentar zur mikrobiologischen Kontamination.

Die Betrachtung mikrobiologischer Kontamination im Rahmen der Reinigungsvalidierung spielt vor allem bei der Herstellung nichtsteriler Produkte eine große Rolle. Bei der Entwicklung und Validierung von Reinigungsverfahren für nichtsteriles Produktionsequipment müssen entsprechende Grenzwerte für Keimbelastung mit ins Kalkül gezogen werden. Dabei sollten Regelungen getroffen werden, die mikrobiologisches Wachstum nach einer Reinigung prospektiv unterbinden. Dazu gehören:

- Sanitisierung
- Trocknung
- Definition maximaler Standzeiten.

Natürlich spielt der mikrobiologische Aspekt auch bei der Herstellung steriler Arzneimittel eine entscheidende Rolle. Allerdings nur indirekt im Zusammenhang mit der Reinigungsvalidierung. Hier ist im Anschluss an eine Reinigung eine Sterilisation der Produktionsanlage durchzuführen. Dieser Sterilisationsprozess ist separat zu validieren. Aus diesem Grund fällt bei der Herstellung steriler Arzneimittel die mikrobiologische Kontamination nicht in den Bereich der Reinigungsvalidierung, sondern in den der Sterilisationsvalidierung und sollte daher auch getrennt behandelt werden.

3.5.4 Reinigungsverfahren

Die Wahl bzw. Entwicklung des geeigneten Reinigungsverfahrens ist ein entscheidender Punkt, um vorhandene Rückstände aus einer Produktionsanlage effektiv zu entfernen. Dabei sollten die folgenden Aspekte bedacht werden:

- Charakteristika der Anlagenoberfläche
- Bauweise und Größe der Anlage
- Reinigungsmittel
- Temperatur und Durchflussmenge des Reinigungsmittels
- Dauer der Reinigung.

Prinzipiell lässt sich zwischen einer automatisierten und einer manuellen Reinigungsprozedur unterscheiden.

Die automatisierte Reinigungsprozedur wird durch ein programmierbares System gesteuert. Der Anwender ist üblicherweise nur dafür zuständig, das Programm zu wählen und die Prozedur zu starten. Dieses System bietet ein hohes Maß an Sicherheit bezüglich der Reproduzierbarkeit des Prozesses.

Dieser Aspekt der Reproduzierbarkeit ist einer der kritischen Punkte bei einer manuellen Reinigung. Hier sind die Schwankungen aufgrund des hohen personellen Eingriffs und wechselnder Anwender sehr viel größer.

Wie auch immer ein Reinigungsverfahren aussehen mag, ist es unerlässlich, dieses in einer SOP genauestens zu beschreiben und die involvierten Mitarbeiter darin zu schulen. Zusätzlich sollte jede durchgeführte Reinigung nachweislich dokumentiert werden. Hier empfiehlt es sich ein Formblatt zu entwickeln, das die laut der SOP durchzuführenden Reinigungsschritte enthält und vom Anwender auszufüllen ist. Dieses Formblatt sollte folgende Informationen enthalten:

- Reinigungsschritte
- Vorprodukt und Chargennummer
- Datum
- Signum des durchführenden Mitarbeiters.

3.5.5 Validierungsaufwand

Betrachtet man die hochgestellten regulatorischen Anforderungen an die Reinigungsvalidierung von pharmazeutischen Produktionsanlagen, kann die Pflicht zur Erfüllung dieser Anforderungen einen pharmazeutischen Unternehmer vor eine langwierige, beinahe unlösbare Aufgabe stellen. Es ist kaum realisierbar, die Reinigungsverfahren an allen Produktionsanlagen für jedes dort hergestellte Produkt einzeln zu validieren. Der Umfang eines solchen Unterfangens würde, abhängig von der Anzahl der unterschiedlichen Produkte, die vorhandenen Personalkapazitäten übersteigen. Aus diesem Grund werden in der Praxis unterschiedliche Konzepte angewandt, die den Validierungsaufwand senken. An dieser Stelle werden die drei häufigsten kurz vorgestellt.

3.5.5.1 Dedicated Equipment

Unter dedicated equipment versteht man Produktionsanlagen, die ausschließlich bei der Herstellung eines bestimmten Produkts eingesetzt werden. Somit kann eine Kreuzkontamination durch die Reste eines anderen Vorprodukts ausgeschlossen werden. Eine Reinigungsvalidierung für dedicated equipment ist nicht zwingend erforderlich.

Bei einem pharmazeutischen Unternehmer, der eine breite Produktpalette führt, ist die Verwendung von dedicated equipment wahrscheinlich nicht der Regelfall. Hier wird hauptsächlich auf multi purpose equipment zurückgegriffen, d. h. auf Produktionsanlagen, die für mehrere unterschiedliche Produkte eingesetzt werden.

Trotz der höheren finanziellen Kosten ist die Anschaffung von dedicated equipment in manchen Fällen sehr sinnvoll. So können bestimmte kritische Produkte, die entweder

- sehr schlecht abzureinigen sind und/oder
- hochwirksame Bestandteile enthalten und/oder
- aufgrund einer hohen Applikationsdosis nur sehr geringe Reste von Vorprodukten erlauben (s. Abschnitt 3.5.6: 0,1%-Dosis-Kriterium) aus den Betrachtungen zur Reinigungsvalidierung ausgeschlossen werden.

Ein solcher Schritt kann die Konzeption einer erfolgreichen Reinigungsvalidierung im Unternehmen stark erleichtern.

3.5.5.2 **Produktgruppierung**

Neben einer genauen Kenntnis der Reinigungsprozesse ist auch eine detaillierte Analyse der gefertigten Arzneimittel von großer Bedeutung. Das Prinzip der Produktgruppierung liegt darin, ähnliche Produkte, die auf den gleichen Produktionsanlagen gefertigt werden, zu sog. Validierungsgruppen zusammenzufassen. Kriterien für eine solche Gruppenbildung sind die physikalischen und chemischen Eigenschaften der Produkte.

Im nächsten Schritt ist aus jeder Validierungsgruppe ein repräsentatives Produkt zu wählen, an dem die Validierungsexperimente stellvertretend durchzuführen sind. Die Auswahl dieses sog. Worst-case-Produkts basiert auf der Wirksamkeit, Toxizität und Löslichkeit im Reinigungsmedium. Dabei gibt es keine allgemeingültige Regel, welche dieser Eigenschaften welchen Anteil an der Auswahl des Worst-case-Produkts besitzen soll. In jedem Fall muss diese Auswahl wissenschaftlich begründet und vertretbar sein.

3.5.5.3 **Equipmentgruppierung**

Eine weitere Möglichkeit zur Reduzierung des Validierungsaufwands ist die Einteilung von Produktionsequipment. Dabei ist das Prinzip ähnlich dem der Produktgruppierung. Auch hier sind die Validierungsexperimente an einem Vertreter der Validierungsgruppe durchzuführen und auf die anderen Gruppenmitglieder zu übertragen.

Hauptsächliche Kriterien für die Equipmentgruppierung sind:

- Einsatzgebiet/Funktion
- Design/Bauart
- Material.

So ist es z. B. bei Equipmentteilen gleichen Typs, die sich lediglich in der Größe unterscheiden, empfehlenswert, die Validierungsexperimente jeweils am kleinsten und größten Vertreter durchzuführen.

3.5.6 Grenzwerte

Die Festlegung der Grenzwerte und Akzeptanzkriterien für die Reinigungsvalidierung ist ein entscheidendes Element eines Validierungsplans. Es ist wichtig, dass diese Festlegung nicht einfach beliebig erfolgt, sondern logisch ist und auf einer wissenschaftlichen Basis beruht. Grundsätzlich gilt, dass die Grenzwerte praktikabel, beweisbar, erreichbar und wissenschaftlich begründet sein müssen. Die Grenzwertfindung auf Basis folgender Kriterien hat Eingang in die internationalen Richtlinien gefunden. Dabei ist jeweils das rechnerisch strengste Kriterium anzuwenden.

3.5.6.1 Visual-Clean-Kriterium

Dieses Kriterium basiert auf einer einfachen visuellen Überprüfung der gereinigten Oberfläche. Hierbei gilt, dass das menschliche Auge etwa zwischen 1–4 $\mu g/cm^2$ einer weißen Substanz gerade noch erkennen kann. Nachteile dieser Methode sind, dass sie nur bei frei einsehbaren Flächen angewendet werden kann und auch nicht für alle Produkte, z. B. Lösungen, geeignet ist. Bei alleiniger Anwendung dieser Grenzwertberechnung ist die visuell wahrnehmbare Grenze für die zu validierende Substanz und das gewählte Oberflächenmaterial zu bestimmen. Aufgrund der schnellen und einfachen Ausführung wird dieses Kriterium oft zusätzlich zu einem strengeren durchgeführt.

Häufig wird der Visual-clean-Aspekt auch noch um eine organoleptische Komponente erweitert. Dadurch können bestimmte Stoffe, z. B. ätherische Öle, auch in einer geringeren Konzentration geruchlich wahrgenommen werden.

3.5.6.2 10-ppm-Kriterium

Das 10-ppm-Kriterium besagt, dass in einem Nachfolgeprodukt höchstens 10 ppm des Vorprodukts vorhanden sein dürfen. Es handelt sich also, im Gegensatz zum Visual-clean, um einen Grenzwert, der abhängig von den Spezifikationen des Nachfolgeprodukts ist. Dabei muss die kleinste Chargengröße (in kg), die auf dieser Produktionsanlage gefertigt wird, berücksichtigt werden. Diese Chargengröße ergibt, multipliziert mit 10^{-6} (ppm), den maximal zulässigen Rückstand in der gesamten Produktionsanlage.

3.5.6.3 0,1%-Dosis-Kriterium

Das pharmakologische 0,1%-Dosis-Kriterium ist das am häufigsten zur Berechnung des Grenzwerts verwendete Kriterium. Es verlangt, dass höchstens 1/1000 der minimalen therapeutischen Einzeldosis eines Vorprodukts in der maximalen Tagesdosis des Nachfolgeprodukts enthalten sein dürfen. In dieser Berechnung spielen also sowohl die pharmakologischen Eigenschaften des Vorprodukts als auch die des Nachfolgeprodukts eine Rolle. Zur Ermittlung der Dosierung eines Arzneimittels sind die Informationen aus Packungsbeilagen bzw. Fachinformationen hinzuzuziehen.

$$\mathrm{MAC} = \mathrm{TD} * 0{,}001 * \frac{\mathrm{BS}}{\mathrm{LDD}}$$

MAC: maximal zulässiger Rückstand (maximum allowable carryover)
TD: minimale therapeutische Dosis des Vorprodukts (therapeutic dose)
BS: Chargengröße des Nachfolgeprodukts (batch size)
LDD: maximale Tagesdosis des Nachfolgeprodukts (largest daily dose)

Diese mathematische Formel zeigt, dass neben den Dosierungen auch die Chargengröße des Nachfolgeprodukts eine Rolle spielt. Da bei multi purpose equip-

ment meistens nicht klar ist, welches das Nachfolgeprodukt ist, sollte zur Vereinfachung innerhalb einer Validierungsgruppe (s. Abschnitt 3.5.5.2 „Produktgruppierung“) ein Worst-case-Nachfolgeprodukt ermittelt werden. Dazu kann für jedes Produkt einer Validierungsgruppe der Quotient aus der Chargengröße BS und der maximalen Tagesdosis LDD gebildet werden. Das Produkt mit dem kleinsten Quotienten bildet dann das Worst-case-Nachfolgeprodukt.

Unter Umständen kann es notwendig sein, den Grenzwert für eine Substanz zu berechnen, die nicht medizinisch eingesetzt wird und für die somit keine Angaben zur Dosierung vorliegen. Dazu gehören z. B. Reinigungsmittel oder bestimmte Zwischenprodukte. Die Grenzwertberechnung gleicht dem 0,1%-Dosis-Kriterium. Statt der therapeutischen Dosis werden allerdings die toxikologischen Eigenschaften der Substanz in Form des LD_{50}-Werts herangezogen.

$$NOEL = LD_{50} * 0{,}0005\,EF$$

$$ADI = NOEL * AAW * SF$$

NOEL:	no observed effect level
LD_{50}:	Letale Dosis 50%
EF 0,0005:	empirischer Faktor nach D. W. Layton
ADI:	acceptable daily intake
AAW:	Durchschnittsgewicht eines Menschen (average adult weight) = 70 kg
SF:	Sicherheitsfaktor = 1000

$$MAC = \frac{ADI * BS}{LDD}$$

3.5.6.4 **Problemprodukte**

Für bestimmte Produktgruppen, wie Allergene, Cephalosporine, Hormone und Zytostatika, kann auf die Berechnung von Grenzwerten verzichtet werden. Stattdessen sollten Rückstände dieser Produkte mit der besten, vorhandenen Analysenmethode nicht nachweisbar sein. Da damit ein hoher und teurer analytischer Aufwand verbunden sein kann, wird in der Praxis für solche kritischen Produkte oft dedicated equipment verwendet.

3.5.7 **Validierungsplan**

Die in den Abschnitten 3.5.4 bis 3.5.6 vorgestellten Maßnahmen gehören zur Vorbereitung einer erfolgreichen und praktikablen Reinigungsvalidierung. Der Validierungsplan beschreibt die Vorgehensweise bei einem Reinigungsexperiment und listet die durchzuführenden Aktivitäten auf. Er sollte folgende Elemente enthalten:

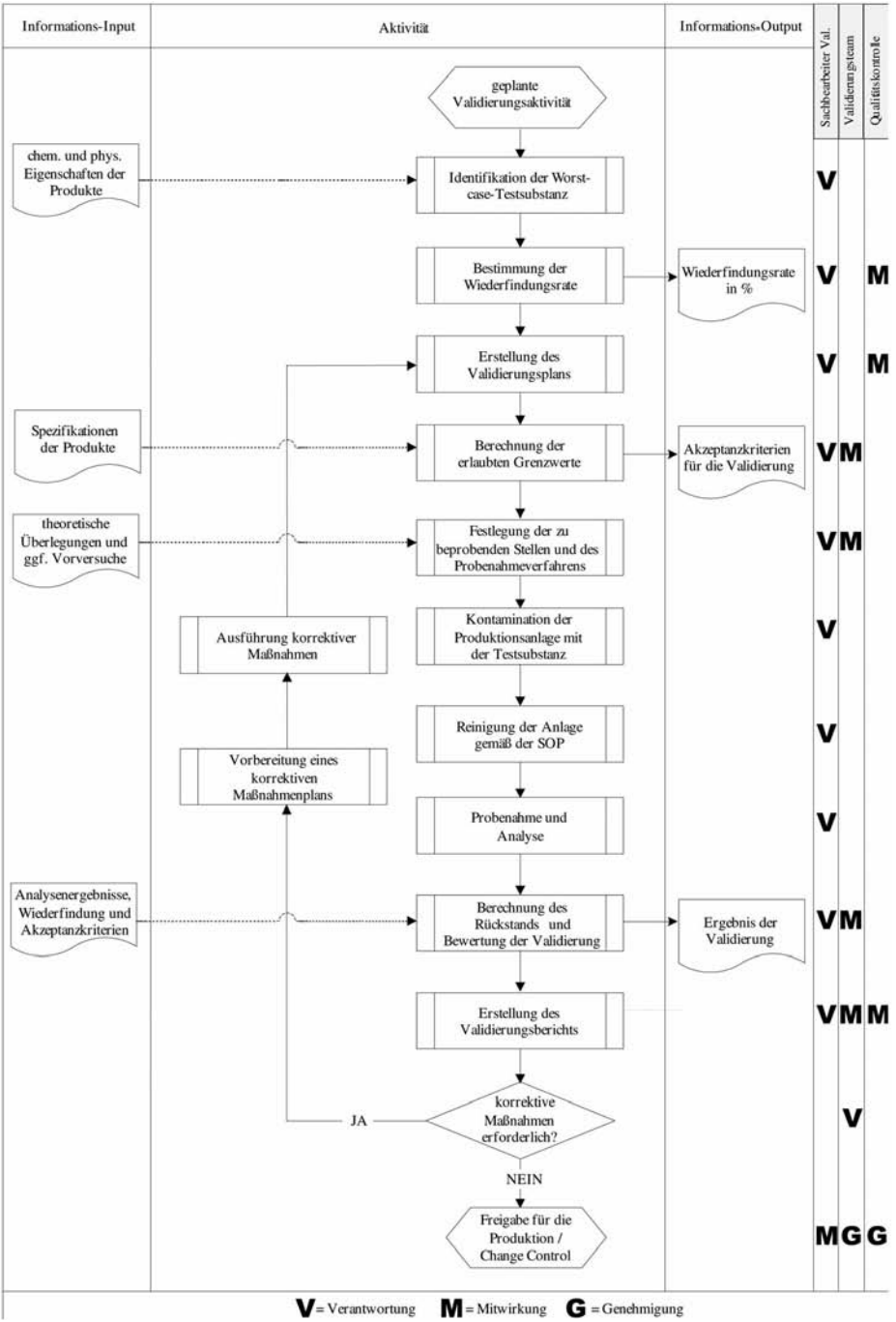


Abb. 3.5.1 Durchzuführende Aktivitäten im Rahmen einer Reinigungsvalidierung.

- Zielsetzung des Validierungsexperiments
- Beschreibung der Produktionsanlage, des Reinigungsverfahrens und der eingesetzten Worst-case-Testsubstanz
- Identifikation und Festlegung der zu beprobenden Stellen
- Beschreibung des Probenahmeverfahrens
- Beschreibung der Analysenmethode.

3.5.7.1 **Stellen für die Probenahme**

Für die Festlegung der zu beprobenden Stellen ist eine umfangreiche Kenntnis der Produktionsanlage erforderlich. Dabei sollten vor allem kritische Stellen identifiziert werden, an denen die größten Produktrückstände zu erwarten sind. Eine solche Identifikation kann anhand theoretischer Überlegungen erfolgen, indem die Konstruktion und die Bauweise der Produktionsanlage betrachtet werden. So können Toträume oder Stellen, die nicht ausreichend durch das Reinigungsmedium erreicht werden können, ermittelt werden.

Als Hilfestellung für die Identifikation der kritischen Stellen kann es ratsam sein, im Vorfeld einige Versuche durchzuführen. So ist es z. B. bei einem Kessel, der mit einer Sprühkugel zur Reinigung ausgestattet ist, empfehlenswert, die Sprühschatten zu ermitteln. Dazu wird die Kesselinnenoberfläche mit einer Riboflavinlösung eingesprüht und anschließend ein kurzer Reinigungsschritt über die Sprühkugel ausgeführt. Mittels einer UV-Lampe wird die Kesselinnenoberfläche ausgeleuchtet. Stellen, die nur geringfügig mit dem Reinigungsmedium gespült wurden, fluoreszieren in einer grünlichen Farbe.

Neben den kritischen Stellen sollten aber auch Stellen beprobt werden, die stellvertretend für eine große Oberfläche stehen. Die Wand eines Kessels kann aufgrund ihrer glatten Oberfläche und fehlender Kanten und Ecken möglicherweise als nicht kritisch beurteilt werden. Zieht man aber in Betracht, dass die Kesselwand einen Großteil der produktberührenden Oberfläche ausmacht, sollte an dieser Stelle zur Absicherung ebenfalls eine Probe gezogen werden.

3.5.7.2 **Probenahmeverfahren**

Grundsätzlich gibt es zwei unterschiedliche Probenahmeverfahren, die von den Behörden akzeptiert werden. Zum einen die direkte (Swab-Methode) und zum anderen die indirekte Methode (Rinse-Methode). Wünschenswert ist eine Kombination der beiden, wobei sich aber die Swab-Methode in den letzten Jahren immer mehr zur vorherrschenden Methode entwickelt hat.

Swab-Methode Bei dieser Methode wird die definierte Probenahmestelle (üblicherweise eine Fläche von 10×10 cm) mithilfe eines Swab-Stäbchens schlangenlinienförmig gewischt. Dazu kann der Swab im Vorfeld mit einem geeigneten Lösungsmittel befeuchtet werden. Der Wahl des Materials, aus dem das Swab-Stäbchen besteht, sollte besondere Beachtung geschenkt werden. Es sollte möglichst wenig Einfluss auf die Testergebnisse nehmen. Vorteile dieser Methode sind:

- erlaubt die Beprobung einer genau definierten Stelle
- ökonomisch und weit verbreitet
- Probe wird gelöst und physikalisch entfernt
- ist für eine große Anzahl unterschiedlicher Oberflächen anwendbar.

Zu den Nachteilen gehören:
- Swab-Stäbchen kann Fasern abgeben
- Ergebnisse können durch das Material beeinflusst werden
- Wischtechnik und damit auch das Ergebnis kann von Anwender zu Anwender variieren
- nicht erreichbare Stellen können nicht beprobt werden.

Rinse-Methode Bei dieser Methode wird unterschieden zwischen dem Final-Rinse, bei dem das letzte Spülwasser einer Reinigungsprozedur aufgefangen wird, und dem Additional-Rinse, bei dem die Produktionsanlage im Anschluss an die Reinigungsprozedur mit einem definierten, zusätzlichen Volumen eines Lösungsmittels gespült wird. Vorteile dieser Methode sind:
- einfache Anwendung,
- weniger vom Anwender abhängig als die Swab-Methode
- erlaubt die Beprobung sehr großer Oberflächen
- erlaubt die Beprobung besonderer (z. B. poröser) Oberflächen

Zu den Nachteilen zählen:
- nicht anwendbar für die Beprobung bestimmter, nicht baulich abgegrenzter Stellen
- geringere Sensitivität und Genauigkeit.

Unabhängig von dem gewählten Probenahmeverfahren muss im Vorfeld die Wiederfindungsrate des Verfahrens und der Analysenmethode bestimmt werden. Das Ziel sollte es sein zu zeigen, dass die Kombination aus Probenahme, Probenaufbereitung und Analytik dazu geeignet ist, eine ausreichende Menge des Rückstands von der Oberfläche der Produktionsanlage zu entfernen und zu erkennen. Im Regelfall sollte eine Wiederfindungsrate von mindestens 70% erreicht werden. Andernfalls sollte versucht werden, diese durch eine Optimierung der Probenahme oder der Probenaufbereitung zu erhöhen.

3.5.7.3 **Analysenmethode**

Die für die Analyse der Proben verwendete Methode sollte bereits bei der Auswahl der Worst-case-Testsubstanz mit ins Kalkül gezogen werden. Dabei ist es empfehlenswert, eine Methode zu wählen, die spezifisch für die nachzuweisende Substanz ist und eine möglichst geringe Nachweisgrenze besitzt. Somit werden mögliche Störfaktoren durch Einflüsse anderer Substanzen weitgehend ausgeschlossen. Durch eine ausreichende Sensitivität der Methode muss gewährleistet werden, dass die definierten Grenzwerte überhaupt erreicht werden können.

Natürlich gibt es auch unspezifische Analysenmethoden, die für die Reinigungsvalidierung eingesetzt werden. Dazu gehört unter anderem das TOC (total organic carbon). Ein großer Vorteil dieser Methode ist, dass sie recht einfach und schnell durchführbar ist und ein breites Spektrum von Substanzen abdecken kann. Hier liegt aber auch der große Nachteil. Da die TOC-Methode auf der Oxidation von organischem Kohlenstoff basiert, kann das Analysenergebnis durch eine Vielzahl von Einflüssen verfälscht werden.

Aus diesen Betrachtungen ergibt sich, dass eine spezifische Analysenmethode immer die erste Wahl sein sollte. Gelegentlich wird die TOC-Methode dazu genutzt, im Anschluss an eine erfolgreich durchgeführte Reinigungsvalidierung, routinemäßige Überprüfungen des Reinigungsprozesses vorzunehmen, um mögliche Änderungen im Prozess frühzeitig zu erkennen.

Grundsätzlich gilt, dass jede Analysenmethode vor dem Einsatz, gemäß den dafür geltenden Richtlinien (z. B. ICH-Guidelines), zu validieren ist. Dabei sind die Genauigkeit, Präzision, Linearität, Robustheit, Sensitivität und Wiederfindung nachzuweisen.

An dieser Stelle sei noch angemerkt, dass ein Analysenergebnis „nicht nachweisbar" nicht mit Null gleichzusetzen ist. Es bedeutet nicht, dass keinerlei Rückstand in der Probe gefunden wurde, sondern lediglich, dass dieser Rückstand unter der Nachweisgrenze liegt.

3.5.8 Validierungsbericht

Die Ergebnisse der Validierungsexperimente sind in einem Validierungsbericht zusammenzufassen. Eventuelle, während der Experimente aufgetretene Abweichungen vom Validierungsplan sind darzustellen, zu beurteilen und zu begründen. Die Ergebnisse sind mit den im Validierungsplan festgelegten Akzeptanzkriterien zu vergleichen und zu bewerten. Werden die Akzeptanzkriterien erfüllt, kann das Reinigungsverfahren als valide angesehen werden. Der Validierungsbericht ist von den verantwortlichen Funktionen zu autorisieren.

3.5.8.1 Revalidierung und Change Control

Es sind entsprechende Regelungen zu treffen, wann eine Wiederholung der Reinigungsvalidierung erforderlich ist. Zum einen muss eine Zeitperiode für die turnusmäßige Revalidierung festgelegt werden. Hier ist ein Zeitraum von 3 Jahren als angebracht anzusehen. Zum anderen ist ein Change-Control-Konzept zu etablieren, das regelt, bei welchen Änderungen im Prozess eine Wiederholung der Reinigungsvalidierung, auch außerhalb der turnusmäßigen Periode, durchzuführen ist. Dazu gehören:

- Änderungen beim Reinigungsverfahren (z. B. Prozessparameter, Reinigungsmittel),
- bauliche oder technische Änderungen an der Produktionsanlage,

- Änderung/Erweiterung an der Produktpalette, die auf dieser Produktionsanlage gefertigt wird (z. B. neues Worst-case-Produkt).

Jede Änderung ist zunächst im Hinblick auf ihre möglichen Auswirkungen auf die Validität des Reinigungsverfahrens zu bewerten. Stellt sich eine Änderung als kritisch heraus, kann die Validität nicht mehr gewährleistet werden und es ist eine Revalidierung mit den neuen Parametern durchzuführen.

3.5.8.2 **Korrektive Maßnahmen**

Für den Fall, dass eine Reinigungsvalidierung nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte, d. h. der im Validierungsexperiment gefundene Rückstand die Akzeptanzkriterien übersteigt, ist ein korrektiver Maßnahmenplan zu erstellen. Dieser sollte neben der Analyse und Bewertung möglicher Fehlerquellen auch eine Auflistung der korrektiven Maßnahmen beinhalten, die einzuleiten sind, um die Probleme zu lösen. Bei dieser Betrachtung sollten u. a. folgende Aspekte berücksichtigt werden:

- Überarbeitung und Optimierung des Reinigungsverfahrens mit dem Ziel, die Reinigungseffektivität zu verbessern und somit den gefundenen Rückstand zu reduzieren.
- Besitzt die Produktionsanlage besonders schwer zu reinigende Stellen, die einen hohen Rückstand aufweisen, können diese durch bauliche Maßnahmen und Änderungen ggf. beseitigt werden.
- Die Produktgruppierung, die Auswahl des Worst-case-Produkts und die Berechnung der Akzeptanzkriterien sollten überprüft und ggf. unter den neuen Erkenntnissen wiederholt werden.
- Mögliche Anschaffung von dedicated equipment für Produkte, die besonders schwer zu reinigen sind oder besonders niedrige Akzeptanzkriterien für die Rückstandsmenge liefern.

Nach erfolgreicher Umsetzung der korrektiven Maßnahmen sollte unter Einbeziehung dieser Gesichtspunkte ein neuer Validierungsplan erstellt und die Reinigungsvalidierung wiederholt werden.

3.5.9 **Abschlusswort**

Generell gilt die Reinigungsvalidierung als ein sehr komplexes Thema. Je größer die Produktpalette ist, die auf einer Produktionsanlage gefertigt wird, desto schwieriger ist es, ein effektives Reinigungsverfahren zu entwickeln und zu validieren. Deswegen sollte schon bei der Planung eines jeden neuen Produkts berücksichtigt werden, welche Gefahren es im Hinblick auf Kreuzkontamination durch nicht abgereinigte Rückstände beinhaltet.

Diese Abhandlung liefert einige Anhaltspunkte, die es dem Anwender erleichtern sollen, ein in sich geschlossenes und verständliches Konzept für eine Reinigungsvalidierung zu etablieren.

Je besser und gründlicher eine Reinigungsvalidierung durchdacht und geplant ist, desto einfacher ist diese durchzuführen und desto reproduzierbarer sind auch die Ergebnisse. Eine schlecht geplante Hauruck-Aktion kann dagegen in einem Nicht-enden-Wollenden und undurchschaubaren Geflecht aus Experimenten und Ergebnissen münden.

3.5.10 Literatur

3.5.1 Food and Drug Administration (FDA) Guide to Inspections Validation of Cleaning Processes

3.5.2 Food and Drug Administration (FDA) Guideline on General Principles of Process Validation

3.5.3 Pharmaceutical Inspection Convention, Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme (PIC/S) Recommendations on Validation Master Plan, Installation and Operational Qualification. Non-sterile Process Validation, Cleaning Validation; PI006-2, 1 July 2004

3.5.4 PDA Pharmaceutical Cleaning Validation Task Force, PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, Technical Report No. 29. Points to consider for Cleaning Validation, August 1998

3.5.5 Cleaning Validation, An Exclusive Publication Published by Institute of Validation Technology, 1999

3.6 Computervalidierung

Holger Röpken

3.6.1 Grundlagen

In den letzten Jahren ist der Einfluss der Computersysteme auf industrielle Prozesse und somit auch auf die pharmazeutische Industrie stetig gewachsen. Heute ist praktisch kein Prozess und keine Anlage ohne Unterstützung durch Soft- und Hardware mehr denkbar. Dabei sind die Systeme für den Einzelnen immer komplexer und weniger überschaubar geworden, insbesondere für diejenigen, die für die pharmazeutischen Prozesse zuständig sind. Gleichzeitig ist der Druck, mit Produkten an den Markt und entsprechend mit den Produktionsanlagen in Betrieb zu gehen, stetig gestiegen. Dies führt häufig dazu, dass der Entwicklung und der Inbetriebnahme von Computersystemen nicht die

Aufmerksamkeit gewidmet wird, die ihnen aufgrund ihrer Stellung und ihres Risikos für den Prozess zusteht.

Häufig wird im Rahmen der Planung und Inbetriebnahme von Produktionsanlagen schon im Projekt nach Zuständigkeiten getrennt: die Anlagenbauer betreiben die „Qualifizierung" des „mechanischen" Teils, die Informatiker die „Computervalidierung" der Soft- und Hardware. Historisch bedingt läuft die Qualifizierung der Computervalidierung häufig weit voraus, was im einfachen Fall zu Redundanzen an den Schnittstellen zwischen Computer und Anlage führt, im ungünstigen jedoch zu unüberbrückbaren Problemen, da System und Anlage aneinander vorbei konzipiert wurden.

Quintessenz ist, dass die Computervalidierung ein Prozess ist, der das enge Zusammenspiel verschiedener Disziplinen erfordert und nur durch ein konsequentes Projektmanagement erfolgreich gestaltet werden kann.

3.6.2 Rechtliche Vorgaben

Bereits 1983 wurden erste Regelungen durch die amerikanische Gesundheitsbehörde (FDA – Food and Drug Administration) zur Computervalidierung im sog. „Blue Book" festgelegt [3.6.1].

Im europäischen Umfeld erfolgte dies 1992 im Annex 11 „Computervalidierung" zum EU-GMP-Leitfaden [3.6.2] mit folgendem Grundsatz:

> ***Wenn ein computergestütztes System an die Stelle eines manuellen Vorgangs tritt, dürfen weder die Qualität der Produkte noch die Qualitätssicherung beeinträchtigt werden.***

Eine bessere Strukturierung der Inhalte des Annex 11 zur einfacheren Verwendung bietet die APV-Richtlinie (APV = Arbeitsgemeinschaft Pharmazeutischer Verfahrenstechnik) [3.6.4].

Seitdem sind von behördlicher Seite (vor allem von der FDA) eine Reihe von Leitlinien für Inspektoren für verschiedene Aspekte/Bereiche der Computervalidierung veröffentlicht worden [3.6.5, 3.6.6, 3.6.7].

Zur Umsetzung der Anforderungen entstanden darauf vonseiten der Industrie Anleitungen, u. a. von der PDA (Parenteral Drug Association) [3.6.8, 3.6.9].

Als anerkannter Industriestandard zur Computervalidierung gilt der „GAMP-Leitfaden zur Validierung automatisierter Systeme" [3.6.10].

Für erhebliche Unruhe sorgte 1997 ein Gesetz der FDA zur Verwendung von elektronischen Aufzeichnungen und elektronischen Unterschriften (21 CFR Part 11) [3.6.11], gemeinhin als „Part 11" bekannt. Hierin wird geregelt, welche Maßnahmen ergriffen werden müssen, um elektronische Aufzeichnungen und elektronische Unterschriften anstelle von Papieraufzeichnungen und eigenhändigen Unterschriften einzusetzen. Die Interpretation dieses Gesetzes in verschiedenen (Entwurfs-) Leitlinien für Inspektoren führte zu großer Verunsicherung bei den Anwendern, sodass sich die FDA zu einer zurückhaltenden

Durchsetzung einzelner Bestandteile des Gesetzes und zur Überdenkung des Gesetzes entschloss; 21 CFR Part 11 ist aber weiterhin als Gesetz uneingeschränkt gültig.

3.6.3 Was ist ein computergestütztes System?

In der Abb. 3.6.1 wird mithilfe eines Schemas dargestellt, was unter einem computerbezogenen System zu verstehen ist.

Das computergestützte System (CS) besteht zum einen aus dem Computersystem mit seinen Systemkomponenten Hard- und Software. Das Computersystem kontrolliert den Prozess. Beispiele für die Hardware sind Computer, Display mit Tastenfeld oder Netzwerkkomponenten. Bei der Software unterscheidet man zwischen der Systemsoftware (z. B. Betriebssystem, Netzwerksoftware, Firewall, Virenscanner, SPS-Entwicklungsumgebung, Programmiersprachen) und der Anwendungssoftware. Hierzu gehören u. a. die Steuerung von Produktionsanlagen wie Waagen, Tabletten- und Verpackungsmaschinen sowie die Steuerung von Analysengeräten wie HPLC-Anlagen oder Titratoren, aber auch Datenbanken wie LIMS (Laborinformationsmanagementsystem), Dokumentenmanagementsysteme, Materialwirtschaftsprogramme und Bürosoftware wie Textverarbeitung und Tabellenkalkulation. Zu beachten ist, dass auch die Komponenten zur Eingabe (Tastatur, Barcodeleser, Scanner, Online-Datenerfassung aus Prozessen) und Ausgabe (Bildschirme, Drucker, Datenträger, Steuerungen) zum System gehören.

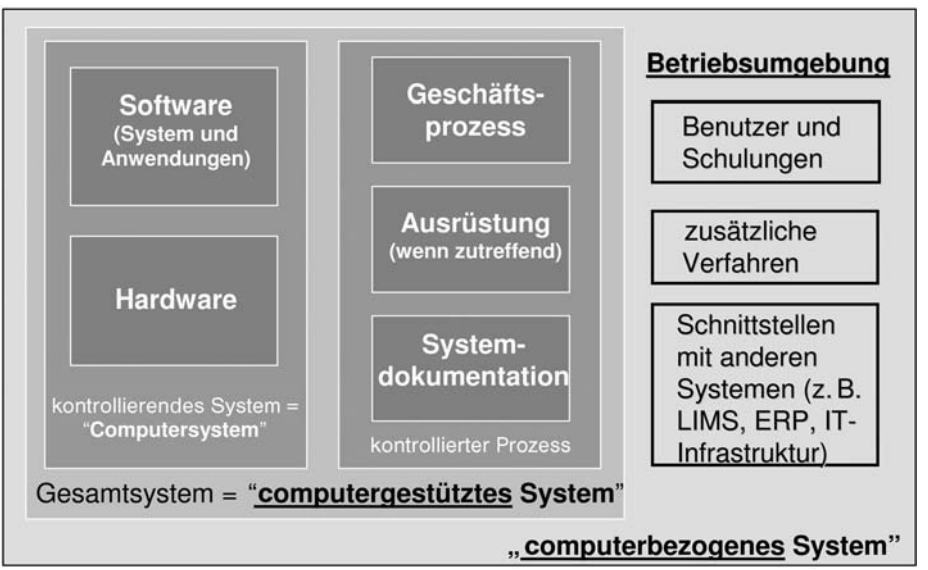


Abb. 3.6.1 Computerbezogenes System.

Die zweite Komponente des computergestützten Systems ist der „kontrollierte Prozess“. Hierzu zählen neben dem Prozess selbst vor allem die Ausrüstung, d. h. Produktionsmaschinen, wie Waagen, Tablettenmaschinen, Wirbelschichttrockner, Analysengeräte, Autoklaven, aber auch periphere Anlagen wie Klimatisierung oder Raumüberwachungen. Allerdings gibt es auch computergestützte Systeme ohne Ausrüstung wie z. B. ein Dokumentenmanagement- oder Materialwirtschaftssystem. Die dritte Komponente des kontrollierten Prozesses ist die Systemdokumentation. Hierunter werden Herstell-, Prüf- und Arbeitsanweisungen für den Prozess verstanden.

Wird auch die Betriebsumgebung mitbetrachtet, spricht man von einem „computerbezogenen System“. Hierzu zählen übergeordnete, nicht allein auf diesen Prozess bezogene Vorgaben (z. B. Hygienevorschriften für den Produktionsbereich, allgemeine Dokumentationsregeln), die Schulung der Benutzer und Schnittstellen mit anderen Systemen, z. B. einem ERP (Enterprise Resource Planning)-System oder das IT-Netzwerk.

Grundsätzlich sind im pharmazeutischen Bereich alle CS validierungspflichtig, die die Produktqualität, Patientensicherheit und Qualitätssicherung (Integrität von produktbezogenen Informationen) in den Bereichen Herstellung, Lagerhaltung, Verteilung und Qualitätskontrolle beeinflussen können. Insofern sind alle Systeme durch den pharmazeutischen Hersteller zu erfassen und hinsichtlich ihres Risikos für die genannten Bereiche zu bewerten.

3.6.4 Computervalidierung als Projekt

Das Ziel der Computervalidierung ist es, den dokumentierten Nachweis zu erbringen, der mit hoher Sicherheit aufzeigt, dass das computergestützte System die erwarteten Funktionen ordnungsgemäß, verlässlich und einheitlich ausführt. Dies gilt für die gesamte Einsatzzeit des Systems und auch darüber hinaus, wenn auf Daten aus diesem System zurückgegriffen werden muss, z. B. bei Rückrufaktionen. Dies und die Erkenntnis, dass Qualität in ein System nicht hineingeprüft werden kann, sondern von vornherein entwickelt werden muss, ist die Grundlage dafür, dass alle Richtlinien ein Lebenszyklusmodell für die Entwicklung, Implementierung und den Betrieb vorschreiben. Das bedeutet auch, dass eine retrospektive Validierung eines Systems, d. h. zu belegen, dass ein bereits bestehendes System die Forderungen erfüllt, nur eingeschränkt zulässig ist, und heute von den Behörden nur bedingt akzeptiert wird.

Praktisch kann jede Einführung einer neuen Anlage oder eines computergestützten Systems als ein (technisches/IT)-Projekt angesehen werden. In Lebenszyklusmodellen wird versucht, die Kombination des eigentlichen technischen Projektablaufs mit den Anforderungen der Validierung gemeinsam strukturiert festzulegen.

In Abb. 3.6.2 ist ein Lebenszyklusmodell in Form eines V-Models (in Anlehnung an GAMP) dargestellt. Der Vorteil des V-Modells ist, dass die Einteilung

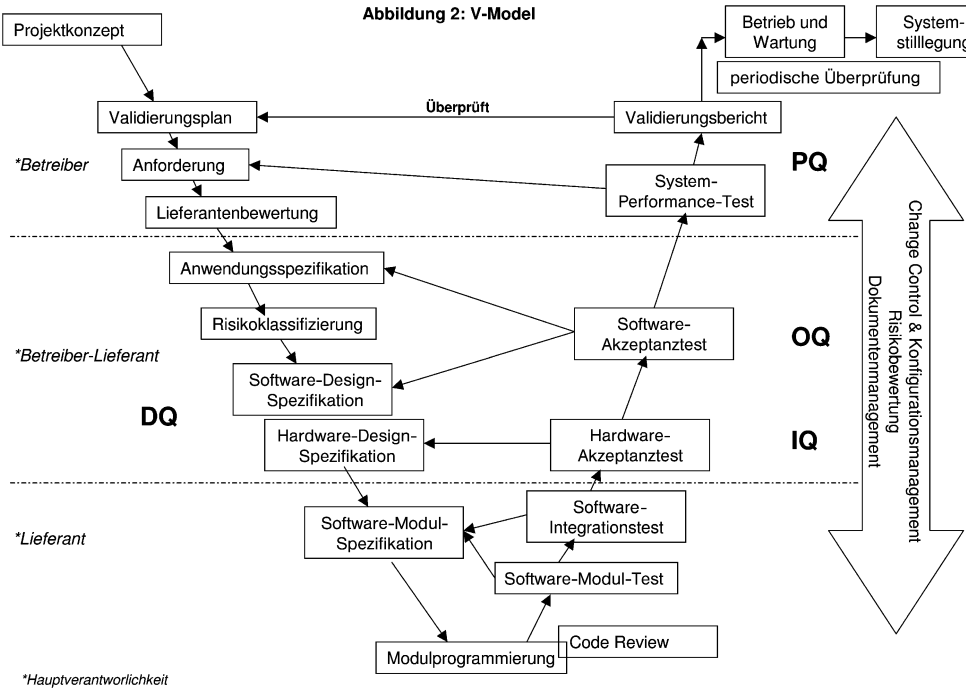


Abb. 3.6.2 V-Modell.

der Projektphasen und die Abhängigkeit, welches Dokument zur Überprüfung in späteren Phasen dient, schnell erkennbar werden.

Der Lebenszyklus ist in verschiedene aufeinanderfolgende Phasen eingeteilt. Sie dienen als Richtschnur. Je nach Komplexizität des CS können Phasen auch sinnvoll kombiniert oder weggelassen werden.

3.6.4.1 **Planungs- und Bedarfsermittlungsphase**

Ausgehend von einer Idee oder Anforderung wird ein Projekt zur Implementierung eines computergestützten Systems gestartet. Für diese Phase ist im Allgemeinen der Betreiber allein verantwortlich.

Im Projektkonzept oder -antrag wird das geplante Projekt in kurzer Form beschrieben. Folgende Angaben sollten enthalten sein:

- Ziel und Begründung des Projekts
- Konsequenzen für andere Systeme oder betriebliche Abläufe
- regulatorisches Umfeld
- Hauptbeteiligte
- Lieferantenvorauswahl (sofern zutreffend).

Zur Festlegung des Ablaufs des Projekts und der Verantwortlichkeiten wird ein Validierungsplan erstellt. Welche Abschnitte ein Validierungsplan typischerweise enthält beschreibt die folgende Liste:

- Einleitung und Anwendungsbereich
- organisatorische Struktur (Validierungsteam und Verantwortlichkeiten)
- GxP-Kritikalitätsbewertung
- Validierungsstrategie/Lebenszyklusmodell
- erwartete Validierungsergebnisse
- Akzeptanzkriterien
- Änderungskontrolle (Change Control)
- SOP und Schulungen
- Dokumentenmanagement
- Erhaltung des validierten Zustands
- Glossar.

Im nächsten Schritt sollten die detaillierten Anwender-Anforderungsspezifikationen (User Requirement Specifications = URS) erstellt werden. Dieses Dokument wird auch Lastenheft genannt. Es beschreibt die Anforderungen an das System aus Sicht der Benutzer. Es sollte so detailliert geschrieben sein, dass daraus die nachfolgende Funktionale Spezifikation abgeleitet werden kann. Es ist hilfreich, dieses Dokument sehr strukturiert aufzubauen, sodass eine spätere Referenzierung auf einzelne Anforderungen möglichst einfach ist; denn sie stellt auch die Grundlage für Risikoanalyse und Akzeptanztest dar. Die unten stehende Einteilung von Anforderungen kann hierbei helfen:

- Prozessanforderungen
  - Systemfunktionalität
  - Workflow-Anforderungen
  - Daten
  - Benutzerrollen/Zugriff
  - Berichte/Abfragen
  - Meldungen/Alarme
  - Schnittstellen zu technischen Einrichtungen/anderen Systemen
  - Schnittstellen zu Benutzern
  - Systemleistung
- Unterstützungsanforderungen
  - seitens der Benutzer
  - seitens der IT/Technik
- technische Anforderungen
  - Hardware/Software
  - Betriebssystem
  - Sicherheit
  - Notfälle/Ausfallkonzept
  - Umgebungsanforderungen
- Anforderungen an elektronische Aufzeichnungen und Unterschriften.

Idealerweise werden schon hier die Anforderungen klassifiziert und eindeutig gekennzeichnet, z. B als unabdingbar oder wünschenswert. Die URS beschreibt, was das System leisten soll – nicht, wie die Anforderungen umgesetzt werden sollen.

Basierend auf der URS werden Angebote von geeigneten Lieferanten eingeholt. Die Entscheidung, ob ein Lieferant geeignet ist, hängt nicht nur davon ab, ob er das gewünschte Produkt möglichst kostengünstig liefern kann. Wesentliche Kriterien sind auch die Qualität und Zuverlässigkeit des Lieferanten. Aspekte zur Beurteilung sind das Vorhandensein eines Qualitätsmanagementsystems und dessen Struktur (Zertifizierung), der Aufwand, der für die Entwicklung und Qualitätssicherung des gewünschten Produkts (oder der Dienstleistung) geleistet wird, die Kenntnis des Lieferanten hinsichtlich regulatorischer (GxP) Anforderungen sowie Service und Unterstützung. Idealerweise, bei komplexen Systemen obligatorisch, werden die Angaben des Lieferanten zu den oben angeführten Themen in einem Audit überprüft. Zusammengefasst werden alle Eindrücke in der Lieferantenbewertung, die zur Auswahl des bestmöglichen Lieferanten führen sollte.

3.6.4.2 **Entwicklungsphase**

Ausgehend von den Anforderungen der Benutzer (URS oder Lastenheft) erstellt der Lieferant eine Anwendungsspezifikation (Pflichtenheft oder zum Teil auch Funktionale Spezifikation genannt), in der er aufzeigt, wie er die Anforderungen in das System umsetzen will bzw. was nicht umgesetzt werden kann. Im Allgemeinen ist das Pflichtenheft Teil des Angebots.

Teil der Design-Qualifizierung (DQ), die in dieser Phase entwickelt wird, ist sinnvollerweise eine Risikoklassifizierung bzw. -analyse des Gesamtsystems und seiner Funktionen und Bestandteile. Ergebnis ist eine Gesamteinschätzung des Systems und der Funktionen, die besonders kritisch sind und ggf. durch zusätzliche Maßnahmen (im System durch die Programmierung oder durch spätere Organisation) sicherer gemacht werden müssen. Die Risikoanalyse ist auch Basis der Entwicklung von Testplänen, obwohl dafür eine detailliertere Betrachtungsweise als zu diesem Zeitpunkt möglich, erforderlich sein kann.

Ausgehend von den bisher erarbeiteten Angaben werden die detaillierten Beschreibungen der Soft- und Hardware (Soft-/Hardware-Design-Spezifikation, SDS bzw. HDS) vom Lieferanten erstellt. Diese müssen so genau sein, dass die Programmierung der Software (z. B. Ablauf des Programms mit Alarmen und Meldungen, Aussehen der Benutzeroberfläche, Eingangs- und Ausgangsparameter) und die Zusammensetzung und Leistungsfähigkeit der Hardware (z. B. Typ, Speichergröße, Verkabelung, Input/Output, elektrische Versorgung) eindeutig erfolgen kann. Je nach Komplexizität des Systems müssen dies ein oder mehrere Dokumente sein, die normalerweise vom Lieferanten erstellt werden.

3.6.4.3 Systemerstellungsphase

Die Erstellung des Systems liegt normalerweise allein in der Hand des Lieferanten. Ausgehend von der SDS werden die einzelnen Module der Software ausgearbeitet und in einer Spezifikation festgehalten, bevor die eigentliche Programmierung der Softwarebausteine beginnt. Die Programmierung erfolgt gemäß der vorher festgelegten Programmierstandards, in denen die verwendete Programmiersprache, die Art der Programmierung und die Kommentierung der einzelnen Programmschritte aufgeführt sind. Gerade die Kommentierung ist sehr wichtig, damit sich auch andere Programmierer zurechtfinden können, um eine Weiterentwicklung des Programms sicherzustellen. Daher wird der Quellcode des Programms im sog. „Source Code Review" auf Einhaltung der Standards und die Verwendung von ungenutztem „totem Code" vor der Durchführung der weiteren Tests überprüft. Im nächsten Schritt werden zuerst die einzelnen Bausteine (Module) für sich, dann das Zusammenspiel der Bausteine unter Verwendung schriftlicher Pläne getestet. Basis sollte hier eine Risikoeinschätzung der Funktionalität sein, die auch Fehleingaben, Grenzbereiche und Zufallsfehler berücksichtigt.

3.6.4.4 Installations- und Akzeptanzphase

Nach erfolgreichen Tests der Software (und je nach Komplexizität – auch der Hardware) beim Lieferanten werden Hard- und Software beim Betreiber installiert. Hierbei wird in der Installations-Qualifizierung (IQ) die tatsächlich eingebaute Hardware gegen die geplanten Anforderungen der Hardware-Design-Spezifikation (HDS) geprüft (Hardware-Akzeptanztestplan und -bericht). Auch die Installation der Software selbst, die bei komplexeren Systemen aus verschiedenen Teilen besteht, ist Teil der IQ.

In der Operations-Qualifizierung (OQ, auch Funktionale Qualifizierung) wird die Software gegen die Design-Spezifikation (SDS) und gegen die Anwendungs-Spezifikation getestet. Mit den beiden Design-Dokumenten als Basis werden mittels Risikoanalyse die erforderlichen Tests, Testtiefe und -umfang evaluiert und in einem (Funktions-)Testplan schriftlich niedergelegt. Alle Ergebnisse der Tests müssen hinsichtlich ihres Einflusses auf die Verwendbarkeit des Systems bewertet werden, insbesondere alle Abweichungen zu den Vorgaben. Zusammengefasst werden diese Ergebnisse in einem Software-Akzeptanztestbericht oder OQ-Bericht.

In dieser Phase des Projekts werden auch die Arbeitsanweisungen zur Benutzung und Wartung des Systems (s. Abschnitt 3.6.5 „Valider Systembetrieb") erstellt und zumindest die Hauptbenutzer (Key User) geschult.

3.6.4.5 **Implementierungsphase**

Lagen die Verantwortung und die Tätigkeiten in den letzten vier Phasen mehr im Bereich des Lieferanten bzw. der IT-Fachleute, sind in der letzen Projektphase wieder die künftigen Betreiber gefragt. Das System wurde sorgfältig geplant, entwickelt und installiert, aber leistet es auch das, was der Benutzer haben wollte? Im System-Performance-Test werden alle Anforderungen der Benutzer aus der URS überprüft. Einbezogen werden auch die Arbeitsanweisungen, die die erforderlichen Prozesse korrekt abbilden müssen, und angeschlossene Produktionsgeräte.

Um am Ende des Projekts nicht davon überrascht zu werden, dass einzelne Anforderungen im Laufe des Projekts nicht berücksichtigt oder „vergessen" wurden, hat es sich bewährt, eine Rückverfolgbarkeitsmatrix (traceability matrix) einzuführen. In dieser sind die einzelnen Anforderungen aus der URS tabellarisch aufgelistet. Daneben werden die Referenzen (ID) aus der Anwendungsspezifikation (Funktionale Spezifikation, FS), der Risikoanalyse zur Ermittlung des Testumfangs (RA) und den Tests notiert (Tabelle 3.6.1). Dieses Dokument wird zu Beginn des Projekts angelegt und laufend den Änderungen angepasst.

Abgeschlossen wird das Validierungsprojekt durch einen Validierungsbericht. In ihm werden alle Aktivitäten beschrieben und gegen die Planung abgeglichen. In Anlehnung an den Validierungsplan sollte der Validierungsbericht die folgenden Abschnitte enthalten:

- Einleitung und Anwendungsbereich
- für jede Phase:
  - Zusammenfassung der Ergebnisse
  - Details der Durchführung
  - Abweichungsbericht und -behebung
  - Validierungsstatus
- Schulungen
- Angaben zur Dokumentation
- Erhaltung des validierten Zustands
- Glossar
- Anhänge.

Durch den Abschluss des Validierungsberichts wird das System produktiv gesetzt (Freigabe zur Produktion).

Tabelle 3.6.1 Traceability Matrix.

URS-ID	FS-ID	RA-ID	Test-ID
URS 1	FS b	RA 1	Test x
URS 2	FS a und c	RA 2	Test y und z
…	…	…	…
URS n	FS c	RA n	Test z

3.6.4.6 Phasenübergreifende Projektaktivitäten

Aus Validierungssicht gibt es drei phasenübergreifende Aktivitäten. Sie sind Bestandteil jeder Phase und sollen hier kurz erläutert werden.

Änderungskontrolle (Change Control) Häufig ändern sich im Laufe eines Projekts die Anforderungen an ein System, z. B. durch Erweiterung des Einsatzzwecks oder neu hinzu gekommene Anwender. Je weiter ein Projekt fortgeschritten ist, desto schwieriger und aufwändiger – auch auf der Kostenseite – werden Änderungen. Wichtig ist, dass alle das System betreffenden Änderungen im Projekt kontrolliert erfolgen, d. h. sie müssen von der Projektleitung oder dem Validierungsteam genehmigt, allen am Projekt Beteiligten bekannt gemacht und ihre Auswirkungen bewertet werden. Als „Werkzeug" dafür werden neue Versionen der Projekt- oder Validierungsdokumente eingesetzt. Wichtig ist, dass alle betroffenen Dokumente gleichzeitig geändert werden. Hilfreich zur Verfolgung ist die Traceability Matrix (s. Abschnitt 3.6.4.5 „Implementierungsphase").

Idealerweise entspricht das während des Projekts entwickelte Änderungskontrollverfahren dem in der nachfolgenden Betriebs- und Wartungsphase (s. Abschnitt 3.6.5 „Valider Systembetrieb").

Risikoanalyse Risikoanalysen begleiten jedes Projekt von Beginn bis zum Ende. Fließen sie in den meisten Fällen eher unbewusst in alle Handlungen und Dokumente ein, so wird für Validierungsprojekte gefordert, dass sie in bestimmten Abschnitten des Projekts in schriftlicher Form zu erstellen sind. Sie sollen die direkten und indirekten Auswirkungen des Systems auf die Erzielung eines einwandfreien und spezifikationsgerechten Produkts ermitteln.

Sinnvolle Zeitpunkte, um eine Risikoanalyse zu erstellen, sind:

- vor der Validierungsplanung, um den Umfang der Validierung an den Einfluss des Systems auf die Produktqualität anzupassen
- in der DQ-Phase zur Einschätzung des entwickelten Systems
- vor Tests, um Testumfang und -tiefe auf eine rationale Basis zu stellen.

Bei Änderungen am System erleichtert die Risikoanalyse die Einschätzung, welchen Einfluss diese auf das System haben werden.

Es gibt verschiedene Arten der Risikoanalyse; die Auswahl sollte sich am jeweiligen Ziel orientieren. Zur Einschätzung von Systemen s. Abschnitt 3.6.6 „Risikoklassifizierung und Einteilung der Systeme". Für die Ermittlung von Testumfängen empfiehlt sich eine Form der FMEA (Fehler-Möglichkeits-und-Einfluss-Analyse).

Dokumentation Der Dokumentation kommt bei der Validierung immer eine ganz besondere Bedeutung zu. Letztendlich geht es um den dokumentierten Nachweis, dass das System den Anforderungen entspricht. Alle hier aufgeführten Dokumente müssen übersichtlich gestaltet, eindeutig identifizierbar und für die Änderungskontrolle mit einer Versionsnummer versehen sein. Es empfiehlt

sich, bereits am Anfang der Projektplanung (im Validierungsplan) die Art und Weise der Dokumentenerstellung und Verwaltung festzulegen. Erst durch die notwendigen Unterschriften werden sie gültig.

Die Dokumente müssen über den gesamten Lebenszyklus aufbewahrt werden.

Betriebs- und Wartungsphase Bereits im Projekt müssen die wesentlichen Regelungen und Verfahren für den eigentlichen Systembetrieb erarbeitet und bereitgestellt werden. Für diese Verfahren müssen schriftliche Vorgaben erstellt werden (Näheres zu diesen Verfahren s. Abschnitt 3.6.5 „Valider Systembetrieb").

Stilllegung Die Stilllegung ist der formale Akt der Außerbetriebnahme und das Ende des Lebenszyklus. Wird ein System nicht mehr gebraucht, wird es oftmals einfach entsorgt. Zumal – wenn es durch ein neues System ersetzt wird – häufig jeder weitere Aufwand für das alte System überflüssig erscheint. In dem Maße, wie die Integration verschiedener Systeme steigt und immer mehr produktrelevante elektronische Daten von den Systemen erzeugt und gespeichert werden, ist dieses Vorgehen nicht mehr möglich. Die Auswirkungen der Stilllegung auf bestehende Systeme und Datenbestände müssen geprüft werden.

Die Aufbewahrungsdauer von Dokumentation und Daten muss festgelegt werden. Selbst wenn keine gesetzlich geforderten Aufzeichnungen in elektronischer Form vom System erzeugt wurden (s. Abschnitt 3.6.6 „Risikoklassifizierung und Einteilung der Systeme"), liegt es häufig im betrieblichen Interesse, erzeugte Daten weiterhin auswerten zu können. Überlegungen, wie dies erreicht werden kann, gehören daher zu jedem Projekt (eines Nachfolgesystems).

3.6.5 Valider Systembetrieb (Betriebs- und Wartungsphase)

Wenn das System validiert wurde, soll dieser Status auch während des Betriebs aufrechterhalten werden. Die Grundlagen hierfür müssen bereits in der Projektphase gelegt werden.

3.6.5.1 Vorgaben zur Bedienung des Systems und zur Schulung

Sowohl für die Anwender als auch für die Administratoren müssen die geeigneten Unterlagen zur Bedienung und Schulung erstellt werden (Benutzerhandbuch, Administratorenhandbuch).

3.6.5.2 Periodische Überprüfung

Es muss regelmäßig geprüft werden, ob sich das System weiterhin in einem validierten Zustand befindet und in Übereinstimmung mit den GMP-Regularien und den Firmengrundsätzen betrieben wird (Einhaltung des Lebenszyklus). Bei

dieser Prüfung sollte die Validierungsdokumentation auf Aktualität und Vollständigkeit geprüft werden. Dafür werden alle Änderungen, Abweichungsberichte und Fehlerprotokolle für den zurückliegenden Zeitraum gemeinsam evaluiert und bewertet. Offene Punkte müssen abgearbeitet, ggf. auftretenden Trends (gleiche Fehler) muss entgegengewirkt werden.

3.6.5.3 **Zugriffssicherheit des Systems**

Durch den Annex 11 des GMP-Leitfadens [3.6.10] und 21 CFR Part 11 [3.6.11] werden detaillierte Anforderungen an den Zugriffsschutz (Konzept der Benutzerberechtigungen) gestellt:

- Anforderungen des Annex 11
  - Jeder Benutzer sollte nur die entsprechend seiner Aufgabenstellung und Ausbildung notwendigen Rechte zur Eingabe, Löschung oder Änderung von Daten haben.
  - Vergabeverfahren für Rechte sollen schriftlich fixiert sein (auch für den Entzug bei Ausscheiden des Benutzers).
  - Identifizierung des Benutzers vor Eingabe durch Schlüssel, Kennkarten, Codes, Passwort, Zugangsbeschränkung zum Terminal.
  - Regeln für Passwörter sollten festgelegt sein (Länge, Zeichenverwendung, Gültigkeitsdauer, Historie, Verbotsliste).
  - Unberechtigter Zugriff (vor allem auch von außen über das Netzwerk) soll verhindert und Versuche sollen erfasst werden.

Zum Sicherungskonzept gehören auch Viren-Scanner und Firewalls (s. Abschnitt 3.6.8 „IT-Infrastruktur“).

- Anforderungen des 21 CFR Part 11
  Das Ziel von 21 CFR Part 11 ist es, Kriterien für die Zuverlässigkeit, Glaubhaftigkeit, Vertrauenswürdigkeit, Rechtmäßigkeit und Wahrheit von elektronischen Aufzeichnungen und elektronischen Unterschriften festzulegen. Er ist erheblich detaillierter in den Anforderungen als der Annex 11 und zudem eine direkte gesetzliche Regelung, keine Leitlinie. Er umfasst Regeln für Zugriff, Lagerung, Zurückholen, Kontrolle und Sicherheit von elektronischen Aufzeichnungen und zur Sicherheit, Kontrolle und Benutzung von elektronischen Unterschriften. Part 11 liefert die Basis für die Benutzung von elektronischen Aufzeichnungen bzw. Unterschriften im FDA regulierten Umfeld als Equivalente zu Papieraufzeichnungen und traditionellen eigenhändigen Unterschriften.
  Die Anforderungen an elektronische Aufzeichnungen (Records) bzw. Unterschriften zeigen die folgenden Listen „Anforderungen an elektronische Aufzeichnungen“ und „Anforderungen an elektronische Unterschriften“.

Anforderungen an elektronische Aufzeichnungen:

- Geschlossene Systeme (11.10)
  - Validierung des Systems
  - Möglichkeit, veränderte Aufzeichnungen zu erkennen
  - Möglichkeit, exakte elektronische und Papier-Kopien herzustellen
  - exaktes Wiederaufrufen während der Aufbewahrungszeit muss jederzeit möglich sein
  - Begrenzung des Systemzugriffs auf autorisierte Personen
  - Verwendung von Audit-Trails (computergeneriert mit Zeitstempel)
  - Durchführung funktionaler Systemüberprüfungen (Erzwingen der Abfolge von Schritten oder Ereignissen)
  - Durchführung von Befugnisprüfungen (Gewährleistung, dass nur befugte Personen das System benutzen, elektronisch unterschreiben, Dokumente ändern oder manuell auf das System zugreifen)
  - Durchführung von Geräteprüfungen (z. B. Zugang nur über ein bestimmtes Terminal)
  - Erfahrung und dokumentierte Schulungen (Benutzer, Entwickler, IT-Support)
  - Vorhandensein einer Policy: Verantwortung für die eigene Unterschrift
  - Kontrolle der Systemdokumente: Verteilung, Zugriff, Change Control
- Besondere Regelungen für Offene Systeme (11.30)
  - Anforderungen wie beim geschlossenen System
  - Ergreifen angemessener Maßnahmen, um die Authentizität und Integrität der Aufzeichnungen sicherzustellen (z. B. Firewall, Verschlüsselung)
- Form der Unterschrift (11.50)
  - Name
  - Datum/Zeitpunkt
  - Bedeutung der Unterschrift
- Verknüpfung Unterschrift/Aufzeichnung (11.70)
  - Verknüpfung erforderlich, um eine Verfälschung zu verhindern.

Anforderungen an elektronische Unterschriften:

- Allgemeine Anforderungen (11.100)
  - Eindeutigkeit für eine Person
  - Überprüfung der Identität der Person (vor Vergabe der Berechtigung)
  - Beglaubigung durch die Firma an die Behörde über die Verbindlichkeit der elektronischen Unterschrift
- Bestandteile elektronischer Unterschriften, Kontrollen (11.200)
  - mindestens 2 Identifikationskomponenten (z. B. ID und Passwort)
  - während einer Sitzung ist mindestens das Passwort zu wiederholen
  - ausschließlich vom Eigentümer verwendbar
  - mindestens 2 Personen erforderlich zur Fälschung
  - bei Einsatz von biometrischen Methoden: Sicherstellung, dass sie ausschließlich vom Eigentümer verwendet werden können

- Kontrollen für Anwenderkennungen/Passwörter (11.300)
  - Kombination muss eindeutig sein
  - regelmäßige Überprüfung der Verwaltung von Passwörtern
  - Verfahren für Verlust, Kontrolle und regelmäßige Überprüfung (z. B. Token)
  - Sicherheitsvorkehrungen zur Verhinderung und Erkennung von unbefugtem Einsatz.

3.6.5.4 Änderungskontrolle (Change Control)

Änderungen sollten nur über ein festgelegtes Verfahren implementiert werden. Grundlage ist ein Änderungsantrag, der die geplante Änderung und die Auswirkungen auf das bestehende System beschreibt. Das Verfahren sollte auch festlegen, welche Teile des Lebenszyklus wiederholt werden müssen.

Bei der Erstellung eines Change-Control-Verfahrens müssen folgende Punkte behandelt werden:

- Hardwareänderungen
  Wenn vorher festgelegt, kann der Austausch gegen identische Bauteile ohne Änderungsantrag, nur mit der Dokumentation im Systemlogbuch erfolgen.
- Softwareänderungen
  - Änderung der Stammdaten
  - Änderung von Berechtigungen
  - funktionale Erweiterungen des Systems
  - Fehlerbehebung
  - Versionswechsel der Software („Releasewechsel“).

3.6.5.5 Überwachung der Leistung des Systems

Zu den Leistungsparametern eines automatisierten Systems gehören Verfügbarkeit der Komponenten, durchschnittliche Antwortzeiten, Alarme und Fehlermeldungen sowie ausreichende Plattenkapazität. Sie sollten regelmäßig überprüft werden, um Einschränkungen der Verfügbarkeit des Systems frühzeitig erkennen und gegensteuern zu können.

3.6.5.6 Datensicherung und -wiederherstellung (Backup und Recovery)

Sowohl Daten als auch Programme können leicht beschädigt werden oder verloren gehen. Daher ist es notwendig, in regelmäßigen Abständen Sicherungskopien für (GMP-relevante) Daten und Programme anzufertigen (Backup). Allein die Sicherungskopie ist aber nicht ausreichend, da auch die Speichermedien defekt sein können. Eine sichere Lagerung der Kopien und die regelmäßige Kontrolle der gesicherten Daten auf Verfügbarkeit und Integrität (Recovery) ergänzen das Backup. Die Häufigkeit dieser Maßnahme richtet sich nach dem Aufwand der Wiederbeschaffung; die Dauer der Aufbewahrung nach den gesetzlichen Vorgaben für die gesicherten Daten.

Bei Änderung von Hard-/Software muss sichergestellt sein, dass die vorhandenen Daten noch verarbeitet/gedruckt werden können.

3.6.5.7 **Planung der Geschäftskontinuität**

Trotz Validierung und Wartung kann es durch Störungen oder Ausfälle in einzelnen Systemkomponenten zum Ausfall des gesamten Systems kommen. Die Nutzung des Systems kann dadurch auch längerfristig stark eingeschränkt oder unmöglich sein.

Für solche Fälle sollten Verfahren entwickelt werden, die in Abhängigkeit von der erforderlichen Verfügbarkeit, Verlässlichkeit und Vollständigkeit der Daten oder Programme, eine Fortführung des Geschäftsprozesses ermöglichen. Dabei wird unterschieden zwischen einem Verfahren zur Wiederherstellung des Systems und der Daten (disaster recovery) und der Planung, wie im Fall eines Systemausfalls weiter verfahren werden muss (disaster contingency plan). Wenn z. B. ein zentrales Verwiegesystem ausfällt, könnte als Alternative eine Handverwiegung beschrieben sein.

Um Fehler möglichst schnell zu beheben oder zu vermeiden, sollte ein Verfahren zum Erkennen und Beheben von Fehlern vorhanden sein, in dem geregelt wird, wie der Fehler analysiert, behoben, getestet und dokumentiert wird.

3.6.6 Risikoklassifizierung und Einteilung der Systeme

Nicht bei jedem System erscheint es gerechtfertigt, alle für den Systemlebenszyklus im Abschnitt 3.6.4 „Computervalidierung als Projekt“ beschriebenen Aktionen durchzuführen und alle Dokumente zu erstellen. Die Komplexizität des Systems, die Technologie und die Anwendung haben einen Einfluss auf das Risiko der Anwendung für das Produkt und können zu Unterschieden im Validierungsansatz führen.

Eine allgemein anerkannte Kategorisierung von Risikoklassen und dem damit verbundenen Validierungsansatz bietet der GAMP-Leitfaden [3.6.10]. Die Grundsätze für Software sind in Tabelle 3.6.2 aufgeführt. Die Hardware teilt der GAMP-Leitfaden in „Standard“ und „anwenderspezifisch (zugeschnitten)“ ein.

Besteht das System aus verschiedenen Arten von Software, muss jede getrennt eingeteilt und bei der Validierung bearbeitet werden (z. B. ein Betriebssystem in Kategorie 1 und die Applikationssoftware in Kategorie 4).

Nicht direkt berücksichtigt bei diesem Ansatz werden die Risiken durch die Verwendung von elektronischen Aufzeichnungen/elektronischen Unterschriften, der Einsatzzweck, die Verknüpfung mit anderen Systemen und der Zugriff auf das System (z. B. offenes System). Insofern kann es sinnvoll sein, ein eigenes System der Einschätzung zu etablieren, welches auch diese Punkte einbezieht.

Tabelle 3.6.2 Software-Kategorien und Validierungsansatz modifiziert nach GAMP 4.

Kategorie	Softwaretyp	Charakterisierung	Validierungsansatz	Erforderliche Dokumente
1	Betriebssystem	• etabliert und gut bekannt • kommerziell verfügbar • Plattform für Anwendungen • z. B. UNIX, Windows NT	• keine spezielle Validierung • Funktionalität wird indirekt bei der Validierung der Anwendung getestet • Konfiguration wird kontrolliert • Einfluss auf Anwendungen bei Versionswechsel	• Spezifikation vom Lieferanten
2	Firmware	• eingebettet in die Hardware • Instrumente oder periphere Regler • z. B. Waagen, Barcode-Leser	• Verifizierung von Name, Version, Konfiguration in IQ • Prüfung der Funktionalität in OQ • Kalibrieren der Instrumente, sofern erforderlich • kundenspezifisch: Kat. 5	• IQ/OQ • SOP • Schulung • Bei hoch-kritischen Systemen: Lieferanten-Audit
3	Standard-Softwarepakete	• kommerziell verfügbar • keine spezielle Konfiguration für den Prozess • Prozessparameter können eingegeben werden • z. B. Paket zur statistischen Analyse, Steuerung von HPLC	• Verifizierung von Name, Version, Konfiguration in IQ • Prüfung der Anwenderanforderungen in OQ • bei kritischen Systemen: Lieferanten-Audit	• ggf. Validierungsplan/-bericht • ggf. Auditbericht • URS • IQ-Plan/Bericht • OQ-Plan/Bericht • SOP • Schulung
4	Konfigurierbare Softwarepakete	• Standardschnittstellen und Funktionen zur Konfiguration von Prozessen • Konfigurierung von vorkonfektionierten Softwaremodulen z. B. PLS, MES, LIMS, ERP	• vollständiger Validierungslebenszyklus wie in Abschnitt 3.6.4 beschrieben • Einschränkungen je nach Art des Qualitätssicherungssystems des Lieferanten	• s. Abschnitt 3.6.4 • ggf. ohne Source Code Review

Tabelle 3.6.2 (Fortsetzung)

Kategorie	Softwaretyp	Charakterisierung	Validierungsansatz	Erforderliche Dokumente
5	Anwenderspezifische (zugeschnittene) Software	• entwickelt zur spezifischen Erfüllung von Anwenderanforderungen • komplette Systeme oder Erweiterung bestehender Systeme	• vollständiger Validierungslebenszyklus wie in Abschnitt 3.6.4 beschrieben	• s. Abschnitt 3.6.4

3.6.7 Zusammenspiel CS-Validierung mit der Qualifizierung von Anlagen

Wie bereits beschrieben, kommt es häufig dann zu Brüchen in der Projektarbeit, wenn das computergestützte System zur Anlagen- oder Gerätesteuerung eingesetzt werden soll und die Software keine Standardsoftware vom Lieferanten der Anlage ist. Hier sollte abhängig von der Ausprägung des computergestützten Systems der Schwerpunkt der Validierung gewählt werden. Wenn der „Computeranteil" vergleichsweise niedrig ist, liegt der Schwerpunkt auf der Anlagenqualifizierung. Die Steuerung wird zwar nach den Regeln der CS-Validierung entwickelt, aber im Rahmen der Anlagenqualifizierung überprüft. Wichtig ist, dass beide Aspekte im Projekt gemeinsam geplant und verfolgt werden, um die Kompatibilität zu gewährleisten.

3.6.8 IT-Infrastruktur

Die IT-Infrastruktur kann als die Gesamtheit der Computersysteme mit Hardware, Software und Netzwerken gesehen werden, die benötigt wird, um die Prozesse zu betreiben, mit Ausnahme der Systeme und der Software für validierungspflichtige Anwendung. Im Allgemeinen wird hier auch mehr von Qualifizierung als von Validierung gesprochen. Durch die immer stärker werdende Vernetzung von Systemen und Daten wächst der Einfluss der IT-Infrastruktur auf die Verfügbarkeit validierungspflichtiger Systeme. Demnach sollte ein Qualitätsmanagementsystem (QMS) ebenfalls für dieses System vorhanden sein. Folgende Dokumente bilden die Grundlage eines solchen Systems:

- Systembeschreibung einschließlich Übersichtsdiagramm der gesamten Struktur
- Spezifikation der einzelnen Bausteine (Hard- und Software (z. B. Server, Router, Switche, Drucker), Verkabelung, Viren-Scanner, Firewall)
- Spezifikation der genutzten Räumlichkeiten (z. B. für Server)
- Regelungen zur Systemsicherheit (Zugriff, Datensicherung)
- Regelungen zur Wartung des Systems.

Da die IT-Infrastrukur häufig von Dienstleistern betrieben wird, sollte deren QMS durch regelmäßige Audits überprüft werden.

3.6.9 Definitionen

Computergestütztes System (CS)
System zur Eingabe und elektronischen Verarbeitung und Ausgabe von Informationen, die entweder zur Dokumentation oder automatischen Steuerung verwendet werden.

Elektronische Aufzeichnung (Record, ER)
Jede Kombination aus Text, Grafik, Daten, Bildern, Klängen oder anderen digitalen Informationsformen, die von einem Computersystem erstellt, modifiziert, verwaltet, archiviert, abgerufen oder verteilt wird.

Elektronische Unterschrift (ES)
Zusammenstellung irgendeines Symbols oder einer Reihe von Symbolen durch Rechner, die von einer Person als rechtsverbindliches Äquivalent zu der eigenhändigen Unterschrift dieser Person ausgeführt, übernommen oder autorisiert wird.

ERP
Enterprise Resource Planning System.

Geschlossenes System
Umgebung, in der der Zugriff auf das System von Einzelpersonen überwacht wird, die auch für den elektronischen Inhalt der Aufzeichnungen in diesem System verantwortlich sind.

LIMS
Laborinformationsmanagementsystem.

MES
Produktionssteuerungssystem (Manufacturing Execution System).

Offenes System
Umgebung, in der die Personen, die für die im System enthaltenen Aufzeichnungen verantwortlich sind, nicht den Zugang zum System überwachen.

PLS
Prozessleitsystem.

3.6.10
Literatur

3.6.1 FDA (1983) Guide to Inspection of Computerized Systems in Drug Processing. „Blue Book“

3.6.2 Richtlinie der Kommission zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für zur Anwendung am Menschen bestimmte Arzneimittel (91/356/EWG, EU-GMP-Leitfaden, 1989)

3.6.3 Anhang 11 „Computergestützte Systeme“ zum EU-Leitfaden (1992)

3.6.4 APV-Richtlinie „Computergestützte Systeme“ basierend auf dem Anhang 11 zum EU-Leitfaden (1995)

3.6.5 FDA Guideline (1999) Computerized Systems in Clinical Trials

3.6.6 FDA (2002) Guidance for Validation of Medical Device Software, General Principles of Software Validation. Final Guidance for Industry and FDA Staff

3.6.7 PIC/S (2004) Guidance, Good Practices for Computerised Systems in Regulated „GXP“ Environments

3.6.8 PDA Technical Report No 18 (1995) Validation of Computer-Related Systems, PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology. Supplement, Vol 49, Nr S1

3.6.9 PDA Technical Report No 31 (1999) Validation and Qualification of Computerized Laboratory Data Acquisition Systems, PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology. Supplement, Vol 53, Nr 4

3.6.10 GAMP 4, GAMP-Leitfaden zur Validierung automatisierter Systeme (Dezember 2001), ISPE

3.6.11 FDA (1997) 21 CFR Part 11, Electronic Records. Electronic Signatures 20. 8. 1997

3.6.12 FDA (2003) Guidance for Industry, 21 CFR Part 11, Electronic Records. Electronic Signatures, Validation

3.7
Produktionsanlagen

Wilhelm Lehr

3.7.1
Betrieb pharmazeutischer Anlagen

Wie bereits in den vorherigen Kapiteln beschrieben, sind pharmazeutische Anlagen ein sehr wichtiger Faktor für die Herstellung und Freigabe von Arzneimitteln, die vor allem an kranken Menschen und Tieren eingesetzt werden. Daher gilt auch ihnen, wie der gesamten Herstellung von Arzneimitteln, eine verstärkte Aufmerksamkeit.

Dies zeigt sich auch darin, dass pharmazeutische Anlagen im Rahmen von Inspektionen durch Überwachungsbehörden überprüft werden.

Da während einer Inspektion nur eine Momentaufnahme möglich ist, überprüfen die meisten Behörden stichpunktartig, aber dann sehr detailliert die Anlagendokumentation. Dies bedeutet, dass die gesamte Dokumentation für eine Anlage griffbereit vorliegen muss und von geschultem Personal erklärt werden kann.

In Deutschland ist vor allem mit der Inspektion – je nach beliefertem Markt – durch folgende Behörden zu rechnen:

- Deutsche Überwachungsbehörde
  Die Überwachung der pharmazeutischen Industrie ist in der Bundesrepublik Deutschland Ländersache und ist in den einzelnen Bundesländern unterschiedlich geregelt. Manchmal existiert eine zentrale Überwachungsbehörde, ein anderes Mal ist die Überwachungsbehörde auch bei den Regierungspräsidien angesiedelt. Da die Überwachungsbehörde regelmäßig alle 2–3 Jahre die pharmazeutischen Hersteller überprüft, ist es sehr entscheidend ein gutes Verhältnis zu ihr aufzubauen.
- FDA – United States Food and Drug Association
  Wenn ein Werk den US-amerikanischen Markt beliefert oder auch nur dafür Freigabeuntersuchungen durchführt, wird es normalerweise von der FDA inspiziert.
  Diese Behörde setzte in den letzten Jahren die Standards bei Überwachungsinspektionen. Daher eilt ihr ein entsprechender Ruf voraus. Aber auch hier gilt, dass eine offene und sachliche Atmosphäre der Grundstein für eine gute Zusammenarbeit ist.
- MRA – Mutual Recognition Agreement
  Die Europäische Union besitzt mit einigen Ländern (z. B. Kanada, Schweiz) ein Übereinkommen zur gegenseitigen Anerkennung von Inspektionen (MRA = Mutual Recognition Agreement). Diese Behörden stützen sich meist auf die Ergebnisse der deutschen Überwachungsbehörden und verzichten daher auf eigene Inspektionen.
- Andere Länder
  Alle übrigen Länder können pharmazeutische Hersteller inspizieren, je nach den gesetzlichen Vorgaben in den einzelnen Ländern. Vor und während einer solchen Inspektion empfiehlt sich eine enge Zusammenarbeit mit dem Geschäftspartner, der die Gepflogenheiten des jeweiligen Landes kennt.
  Die beiden oben erläuterten Aspekte:
  – Produkte, die bei kranken Menschen und Tieren angewendet werden (ethischer Aspekt)
  – Überwachung durch interne und externe Qualitätssicherungseinheiten (strenge Regelungen)

  zeigen, dass Anlagen in der pharmazeutischen Industrie einer besonderen Sorgfalt unterliegen müssen.

3.7.2 Verantwortung und Organisation

Wie bei allen Abläufen in einer funktionierenden Organisation ist es sehr wichtig, dass Verantwortlichkeiten klar und öffentlich geregelt sind und entsprechend gelebt werden, auch wenn Überschneidungen nicht kategorisch vermieden werden können. Am besten lässt es sich am Beispiel eines Wirbelschichtgranulators erklären. Beginnen wir mit einer beliebten Frage: Wer ist der Betreiber?

3.7.2.1 **Produktion**

Die Produktion stellt mit dem Wirbelschichtgerät Granulate her und verarbeitet diese weiter. Meist sind die gleichen Mitarbeiter sowohl für das Rüsten, die Bedienung und die Reinigung der Anlagen zuständig. Dies ist aber nicht bei jeder Maschine so. Nehmen wir eine Tablettenpresse oder eine Verpackungslinie. Das Rüsten und Reinigen wird hier meistens von speziell ausgebildetem Personal durchgeführt, während die Produktion von sog. Bedienpersonal übernommen wird.

Eine solche Konstellation birgt eine gewisse Schnittstellenproblematik in sich. Es kann zu Kommunikationsschwierigkeiten kommen, die am besten dadurch umgangen werden, dass beide Einheiten an nur eine Managementfunktion berichten. Falls dies nicht möglich ist, ist durch regelmäßige Arbeitsbesprechungen sicherzustellen, dass die benötigte Information überall vorhanden ist. Auch hier zeigt sich wieder, dass offene und sachliche Kommunikation ein Grundpfeiler einer erfolgreichen Organisation ist.

3.7.2.2 **Technik**

Die Haus- oder Betriebstechnik betreibt normalerweise die Anlagen, die man in den Produktionsräumen nicht sieht, wie Zu- und Abluftanlagen, Klimaanlagen, Druckluftversorgung und Elektroanlagen. Am Beispiel des Wirbelschichtgranulators ist die Technik für die Zuluftaufbereitung und die Abluftreinigung zuständig.

Somit muss die Information vorliegen, welche Reinheitsanforderungen an die Zuluft bestehen, was bereits bei der Anschaffung zu klären ist. Bei der Abluftreinigung ist sowohl der Umweltschutzaspekt als auch der sicherheitstechnische Aspekt zu betrachten. Der Umweltschutzaspekt wird meist sehr ausführlich bei der Anschaffung berücksichtigt, während die Reinigung des Abluftsystems erst richtig nach Inbetriebnahme untersucht wird. Hier ist darauf zu achten, dass das technische Personal, das keine pharmazeutische Vorbildung besitzt, folgende Informationen erhält:

- Zeiten, in denen z. B. Abluftfilter etc. gereinigt werden können
- Arbeitsschutzmaßnahmen, die während der Reinigung zu gewährleisten sind z. B. das Tragen bestimmter Arbeitskleidung
- zu berücksichtigende sicherheitstechnische Aspekte
- Verfahrensweise mit dem Abfall – einfaches Sammeln und „Zusammenschütten" von Chemikalien kann zu unkontrollierten chemischen Reaktionen führen.

Auch hier bewähren sich regelmäßige Absprachen zwischen Produktion und Technik, um einen guten und effektiven Informationsfluss zu erreichen.

3.7.2.3 **Qualitätssicherung**

Die Qualitätssicherung gehört nicht zu den täglichen Betreibern einer pharmazeutischen Anlage. Jedoch bewegen wir uns in einer – wie eingangs erwähnt –

stark regulierten Umgebung, bei der während fast jeder Inspektion das Qualitätssicherungssystem inspiziert wird. Deshalb muss die Gerätedokumentation im Einklang mit dem bestehenden Qualitätssicherungssystem stehen. Der Betrieb pharmazeutischer Anlagen umfasst nicht nur die Produktionsmaschinen, sondern auch die Laborgeräte.

Als weiteres Beispiel betrachten wir eine HPCL-Anlage mit der Frage: Wer ist der Betreiber?

- Qualitätskontrolle
  Natürlich arbeitet die Qualitätskontrolle täglich mit diesem Gerät und führt entsprechende Analysen durch.
- Technik
  Viele HPCL-Anlagen werden während der normalen Arbeitszeit bestückt, der eigentliche Analysenvorgang läuft jedoch meistens nachts. Somit muss auch in Zeiten, in denen kein Personal in den Labors arbeitet, eine einwandfreie Stromversorgung gewährleistet sein.
- Qualitätssicherung
  Hier gilt das Gleiche wie bei der Wirbelschichtanlage. Die Gerätedokumentation muss in das Gesamtsystem passen.
- Datenverarbeitung/EDV-Abteilung
  Die Daten, die ein HPCL liefert, liegen in elektronischer Form vor und müssen – da es sich um sog. Rohdaten handelt – je nach gesetzlicher Vorschrift über einige Jahre aufbewahrt werden. Es liegt nahe, dies auf elektronischer Weise umzusetzen, womit ein weiterer Betreiber hinzu kommt. Auf die Feinheiten der Computervalidierung wurde an anderer Stelle bereits hingewiesen.

Die oben dargestellten Beispiele zeigen sehr schön, wie bei komplexen Anlagen die Verantwortung auf verschiedene Bereiche aufgeteilt werden kann. Eine perfekte und einzig richtige Organisationsform gibt es nicht. Sie hängt immer von den jeweiligen Gegebenheiten ab und muss gelegentlich nachjustiert werden, um den behördlichen und ethischen Ansprüchen einer Arzneimittelproduktion gerecht zu werden.

3.7.3 Wartungs- und Instandhaltungsmanagement

Ein Grundprinzip der Arzneimittelherstellung ist, beginnend mit spezifizierten Ausgangsstoffen auf geeigneten Maschinen mit einem klar geregelten Herstellungsverfahren ein definiertes Produkt zu erhalten.

Auf diesem Grundprinzip basiert auch der Validierungsgedanke; Voraussetzung hierfür sind geeignete Maschinen. Dies bedeutet, dass die Maschinen gemäß ihres Design (Gerätequalifizierung) arbeiten, was nur möglich ist, wenn sie entsprechend gewartet sind.

Im Rahmen einer Inspektion wird häufig nach dem Prinzip des Vorbeugenden Wartens (preventive maintenance) gefragt. Die vorbeugende Wartung von Produktionsanlagen ist ein Eckpfeiler einer ordnungsgemäßen Herstellung.

Wie bereits im vorigen Kapitel erwähnt, ist die Zuständigkeit für Maschinen, Maschinenteile und auch entsprechende Versorgungs- und Entsorgungseinheiten klar festzulegen.

Da während Inspektionen meist das gesamte System überprüft wird, ist sicherzustellen, dass eine entsprechende Qualität des Systems über alle Abteilungen hinweg gewährleistet ist. Als Übersicht bieten sich entsprechende Listen bzw. Dateien im Bereich Qualitätssicherung an. Jedoch ist darauf zu achten, dass die Zuständigkeit bei der entsprechenden Abteilung bleibt.

Bevor wir tiefer in das vorbeugende Maschinenmanagement einsteigen, sollte hier noch erwähnt sein, dass auch Gebäude und Räume entsprechend zu warten sind.

Wartungsmaßnahmen und Reparaturen bedeuten hier meistens, dass die Räumlichkeiten längere Zeit nicht für die Produktion zur Verfügung stehen. Sie sind deshalb langfristig und sehr detailliert zu planen, damit es nicht zu Verzögerungen kommt und somit Lieferunfähigkeiten entstehen. Bei einer gut ausgelasteten Produktion bleibt nur die Zeit um die Jahreswende bzw. eine geplante längere Sommerpause.

Zurück zum Maschinenmanagement: Ein absolutes Muss für eine pharmazeutische Anlage ist ein Maschinenlogbuch. Es kann wie folgt aufgebaut sein:

- Datum
- Ereignis
- Name/Unterschrift inkl. Datum des aufnehmenden Mitarbeiters
- Name/Unterschrift inkl. Datum des kontrollierenden Mitarbeiters.

Hier sei auf ein ganz wichtiges Prinzip der pharmazeutischen Herstellung hingewiesen, den sog. Doppelcheck. Um eine erhöhte Sicherheit zu gewährleisten, wird erwartet, dass dokumentierte Tätigkeiten überprüft werden und somit dem Vier-Augenprinzip unterliegen.

Ein Sechs oder Noch-Mehr-Augenprinzip ist jedoch zu vermeiden, da sich dann erfahrungsgemäß einer auf den anderen verlässt und letztendlich niemand mehr richtig kontrolliert.

Logbücher geben sowohl dem Management als auch den Behörden Auskunft darüber, was wann mit den Anlagen hergestellt wurde und wann eine Reinigung, Wartung oder Reparatur durchgeführt wurde. Das Führen von Logbüchern ist daher ein wichtiger Bestandteil der pharmazeutischen Produktion. Damit im Nachhinein keine Interpretationsschwierigkeiten auftreten, sind die Mitarbeiter im Führen des Logbuchs zu schulen, was wieder dokumentiert werden muss. Nachdem die Zuständigkeit geklärt ist, kommen wir nun zum eigentlichen Wartungsmanagement. Hierfür sind hervorragend Wartungs- bzw. Inspektionsprotokolle in Art einer Checkliste geeignet. Die Abb. 3.7.1 und 3.7.2 zeigen als Beispiel die Listen einer Luftaufbereitungsanlage.

Ein gutes und funktionierendes Wartungs- und Instandhaltungsmanagement ist daher für eine definierte Herstellung von Arzneimitteln sowohl unter ethischen als auch regulatorischen und wirtschaftlichen (dazu kommen wir später) Gründen unerlässlich.

Inspektions- und Wartungsprotokoll

Inspektions-/Wartungs -Code.:	**I/W 152-01**	Index: 00
Anlage/Maschine/Gerät:	**Luftaufbereitungsanlage**	
Hersteller:		
Fabrik-/Serien-Nr.:		
Inventar-Nr.:		
Standort:	**Technikzentrale**	
Wartungszyklus:	**½ jährlich**	

Bemerkungen:

Inspektion/Wartung durchgeführt:	..... Datum/Unterschrift
Maschine/Gerät/Anlage übernommen:	..... Datum/Unterschrift Fachbereich
Dokument geprüft und Anlage freigegeben:	..... Datum/Unterschrift Fachbereich
Ablage:	

Historie:

Änderungsindex	Änderung
00	• Neuausgabe

Abb. 3.7.1 Inspektions- und Wartungsprotokoll 1.

Inspektions- und Wartungsprotokoll

Inspektions-/Wartungs -Code.: **I/W 152-01** Index: 00

Durchzuführende Maßnahmen:

lfd. Nr. **Luftseitige Bauteile**

	ja	nicht erforderlich
01 Ventilator Zuluft		
-auf Verschmutzung, Beschädigung, Korrosion und Befestigung prüfen	☐	☐
-Laufrad auf Unwucht prüfen	☐	☐
-Lager auf Geräusch prüfen	☐	☐
-Lager schmieren	☐	☐
-flexible Verbindung auf Dichtheit prüfen	☐	☐
-Schwingungsdämpfer auf Funktion prüfen	☐	☐
-funktionserhaltendes Reinigen	☐	☐
02 Ventilator Abluft		
-auf Verschmutzung, Beschädigung, Korrosion und Befestigung prüfen	☐	☐
-Laufrad auf Unwucht prüfen	☐	☐
-Lager auf Geräusch prüfen	☐	☐
-Lager schmieren	☐	☐
-flexible Verbindung auf Dichtheit prüfen	☐	☐
-Schwingungsdämpfer auf Funktion prüfen	☐	☐
-funktionserhaltendes Reinigen	☐	☐
03 Lufterwärmer D 1070 und W 201		
-auf luftseitige Verschmutzung, Beschädigung und Korrosion prüfen	☐	☐
-luftseitig reinigen	☐	☐
04 Zuluftfilter: Vorfilter		
-auf Verschmutzung, Korrosion und Beschädigung prüfen	☐	☐
-Druckdifferenzanzeige überprüfen	☐	☐
-Filterauflage auf Dichtheit prüfen	☐	☐
-Filter auswechseln	☐	☐
05 Zuluftfilter: Nachfilter		
-auf Verschmutzung, Korrosion und Beschädigung prüfen	☐	☐
-Druckdifferenzanzeige überprüfen	☐	☐
-Filterauflage auf Dichtheit prüfen	☐	☐
-Filter auswechseln	☐	☐

Abb. 3.7.2 Inspektions- und Wartungsprotokoll 2.

Inspektions- und Wartungsprotokoll

Inspektions-/Wartungs -Code.: **I/W 152-01** Index: 00

Durchzuführende Maßnahmen:

06 Abluftfilter

	ja	nicht erforderlich
-auf Verschmutzung, Korrosion und Beschädigung prüfen	☐	☐
-Druckdifferenzanzeige überprüfen	☐	☐
-Filterauflage auf Dichtheit prüfen	☐	☐
-Kompaktfilter reinigen (absaugen)	☐	☐
-Kompaktfilter wechseln	☐	☐
-Gehäuseinnenreinigung	☐	☐

07 Jalousiekappen

-auf Verschmutzung, Korrosion und Beschädigung prüfen	☐	☐
-auf mechanische Funktion prüfen	☐	☐
-Lager und Gestänge schmieren	☐	☐
-funktionserhaltendes Reinigen	☐	☐

08 Luftkanäle und Kammern

-auf Verschmutzung, Korrosion und Beschädigung prüfen	☐	☐
-Türen und Verschlüsse auf Gangbarkeit und Dichtheit prüfen	☐	☐
-bewegliche Teile schmieren	☐	☐
-flexible Verbindungen auf Dichtheit prüfen	☐	☐
-Kammern reinigen	☐	☐

Abb. 3.7.2 Fortsetzung. Inspektions- und Wartungsprotokoll 2.

Dampfseitige Bauteile

09 Luftbefeuchter

-auf Verschmutzung,Beschädigung und Korrosion prüfen	☐	☐
-Regelventil auf Funktion prüfen	☐	☐
-Dampfverteiler und Kondensatleitung auf Funktion prüfen	☐	☐
-funktionserhaltendes Reinigen	☐	☐

10 Absperr-, Abgleich- und Regelarmaturen

-äußerlich auf Beschädigung und Korrosion prüfen	☐	☐
-auf Funktion prüfen	☐	☐

11 Schmutzfänger

-auf Verschmutzung prüfen	☐	☐
-Sieb reinigen	☐	☐
-Sieb auf Beschädigung prüfen	☐	☐

12 Kondensatableiter

-auf Funktion prüfen	☐	☐
-Schauglas reinigen	☐	☐

Abb. 3.7.2 Fortsetzung. Inspektions- und Wartungsprotokoll 2.

3.7.4 Investitionsmanagement

Die inzwischen zahlreichen Gesundheitsreformen in Deutschland und auch in anderen Ländern erhöhen den Kostendruck immer wieder und weiter. Auch die gestiegenen GMP-Anforderungen wirken sich kostentreibend aus. Es kommt daher zu einer immer stärker voranschreitenden Konsolidierung innerhalb der pharmazeutischen Industrie, und von der Öffentlichkeit fast unbemerkt trennen sich pharmazeutische Unternehmen von ihrer Produktion oder schließen diese und lassen ihre Produkte in Lohn fertigen.

Aus den oben genannten Gründen ist ein betriebswirtschaftlich sinn- und maßvolles Investitionsmanagement unerlässlich. Folgende Punkte sollten dabei betrachtet werden.

3.7.4.1 Make or buy – selbst machen oder kaufen?

Diese Situation tritt vor allem dann auf, wenn man eine spezielle Darreichungsform auf den Markt bringt und hierfür eine Investition in eine teure Produktionsmaschine notwendig wäre. Zu Beginn des Produktlebenszyklus sind meist die zu produzierenden Mengen noch klein und die Produktentwicklung noch nicht ganz sicher absehbar. In dieser Situation ist es sinnvoll zu kaufen (buy): kleine Mengen; unsichere Zukunft. Ist das Produkt auf dem Markt etabliert, haben die Mengen ein gewisses Volumen erreicht und ist ein stabiles Wachstum abzusehen, kann auch eine sehr teure Investition kostengünstiger sein und damit auch das Selbstmachen (make) als zu kaufen (buy).

In vielen Firmen ist es üblich, große Investitionen mit einer Wirtschaftlichkeitsrechnung zu unterlegen. Hierbei werden die Eigenherstellungskosten wie

- Anschaffungskosten Maschine (als Abschreibungen aufgeteilt in Jahreskostenblöcke)
- Materialkosten
- Personalkosten
- sonstige Kosten z. B. Energie.

gegen die Einkaufskosten gerechnet.

Meist geschieht dies in der Finanzabteilung eines Unternehmens. Als Techniker oder Naturwissenschaftler sollte man sich diese Rechnung durchaus erklären lassen; es ergeben sich manchmal sehr interessante Einflussmöglichkeiten.

3.7.4.2 Time to market – Zeit, um auf den Markt zu gehen

Diese Zeit soll naturgemäß möglichst kurz sein. Daher kann es anfangs Sinn machen zu kaufen und später zu machen. Ein klassisches Beispiel ist die Einführung von Generika sofort nach Ablauf des Patents. Hier wird um keine Patentverletzung zu begehen, die verkaufsfähige Fertigware in Ländern ohne Patentschutz hergestellt und landet am Tag nach Patentablauf meist per Luftfracht in Deutschland, um sofort auf den Markt zu kommen. Später erfolgt dann die Bulkherstellung und/oder die Verpackung in Deutschland, um schneller und flexibler auf die Marktanforderungen reagieren zu können.

3.7.4.3 Neue Technik

Die Technik ist mittlerweile soweit fortgeschritten, dass sich eine neue Maschine oder Anlage bereits nach kurzer Zeit amortisiert. Auch hier ist eine Wirtschaftlichkeitsrechnung sehr hilfreich, um Anschaffungskosten gegenüber eingesparten Material- bzw. Personalkosten zu rechtfertigen.

3.7.4.4 Rationalisierung

Bei steigenden Mengen empfiehlt es sich, auf Maschinen mit einem hohen Ausstoß, z. B. eine größere und schneller laufende Tablettenpresse zu wechseln.

Hierbei sind nicht nur die Anschaffungskosten und die eingesparten Personalkosten gegeneinander zu rechnen, sondern müssen auch Produktvalidierung- und Umregistrierungskosten berücksichtigt werden.

3.7.4.5 **Kostendruck**

Wie eingangs erwähnt, steigt auch in der pharmazeutischen Industrie der Kostendruck stetig, und veraltete Produktionen haben meistens hohe laufende Kosten, die langfristig zu wirtschaftlicher Unrentabilität führen können.

3.7.4.6 **Strategie**

Hierfür ergeben sich viele Gründe:

- Man möchte unabhängig von einem Lieferanten werden, der vielleicht eine Monopolstellung besitzt.
- Man möchte die supply chain möglichst in eigener Hand haben, um sie selbst zu kontrollieren und/oder die Kosten entsprechend zu reduzieren.
- Man ist auf Sicherheit bedacht und möchte dabei nicht von Lieferanten abhängig sein.
- Man ist ein Innovationsführer und will diese Position weiter ausbauen.
- Man will in einen neuen Markt und muss hierfür lokal produzieren (z. B. in Asien).
- Man will möglichst nahe am Markt sein, um auf ihn flexibel reagieren zu können.

3.7.4.7 **Regulatorisches**

Was vor Jahren für eine Inspektion noch akzeptabel war, ist es vielleicht heute nicht mehr, und es ergeben sich zunehmend Beobachtungen/GMP-Mängel während Inspektionen. Es gibt einen gewissen Bestandsschutz, der aber nicht ewig gilt. Hier zahlt sich meistens im wahrsten Sinne des Wortes ein gutes und faires Verhältnis zur zuständigen Überwachungsbehörde aus. Auch sollte bei der Schaffung von GMP-Standards nicht über das Ziel hinaus geschossen werden, denn damit werden auch die Erwartungen der Inspektoren immer wieder erhöht und letztendlich nur Kosten verursacht, die für eine korrekte Arzneimittelherstellung nicht nötig sind.

3.7.4.8 **Finanzen und Steuerpolitik**

Es gibt Jahre, in denen Unternehmen sehr gut verdienen. In diesen Zeiten ist es natürlich meist viel einfacher eine Investition genehmigt zu bekommen als in schlechten Jahren.

In Ländern mit geringen Steuern (z. B. Schweiz, Irland, Singapur) ist es für Unternehmen sehr interessant zu investieren und damit gute Geschäfte zu machen. Nicht zu vergessen ist die Frage: Wie ist die politische Lage in dem Land, in dem investiert wird?

3.7.4.9 **Verfügbarkeit von Arbeitskräften und Arbeitskosten**

Stehen am geplanten Investitionsstandort entsprechend ausgebildete Mitarbeiter zur Verfügung oder muss das Know-how erst mühevoll und kostenintensiv aufgebaut werden? Wie flexibel sind die Mitarbeiter am ausgewählten Standort?

Wie ist der Einfluss von gesellschaftlichen Organisationen (z. B. Gewerkschaften) zu beurteilen?

Wie hoch sind die Arbeitskosten? Wohin und wie schnell werden sie sich entwickeln?

3.7.4.10 **Laufende Kosten und Folgekosten**

- In welcher Relation stehen Anschaffungskosten zu laufenden Kosten.
- Ist z. B. die Verbrennung von organischen Lösemitteln langfristig billiger als das Auswaschen mit Wäschern bei steigenden Wasserpreisen?
- Wie schnell sind bei Störungen Hilfsmaßnahmen möglich?
- Welche Kosten entstehen dabei?
- Gibt es Möglichkeiten der Fernwartung?
- Gibt es lokale Anbieter, die vielleicht bei den Anschaffungskosten teurer- aber bei den Reparaturen/Wartungskosten günstiger sind?

3.7.4.11 **Arbeitsklima**

Hier geht es darum, wie die Lieferanten bei den Mitarbeitern ankommen. Wird die anfängliche Lernkurve, die es bei jeder neuen Anlage gibt, schnell und erfolgreich durchlaufen oder wird es eine qualvolle kostenintensive Erfahrung werden? Solche Faktoren dürfen nicht überschätzt, aber auch nicht außer Acht gelassen werden. Neben den betriebswirtschaftlichen und technischen Gesichtspunkten spielen auch noch andere bei der Entscheidungsfindung eine Rolle. Je größer die Investition, desto komplexer ist sie.

Hilfreich ist wie fast überall, möglichst offen an eine Problemstellung heranzugehen und dann zielstrebig eine Lösung zu suchen.

3.8 Anlagen- und Arbeitssicherheit

Achim Böttcher

Anlagen- und Arbeitssicherheit sind eng miteinander verknüpft. Die europäische Gesetzgebung berücksichtigt zunehmend diesen Umstand in verschiedenen Richtlinien, die durch die Mitgliedsstaaten der EU in nationales Recht umzusetzen sind.

Der Bereich der Anlagensicherheit ist in der Bundesrepublik Deutschland im Bundesemissionsschutzgesetz und seinen Verordnungen geregelt. Das Bundesimmissionsschutzgesetz trat 1974 in Kraft. Es regelt Umweltschutzanforderun-

gen bei Errichtung bzw. Umbau von Produktionsanlagen, legt Immissions- und Emissionsgrenzwerte fest und ist allgemeine Grundlage für Umweltschutzanforderungen an die Industrie.

3.8.1 Die Störfallverordnung (12. BImSchV)

Bereits 1980 trat die 12. Bundesemissionsschutzverordnung (12. BImSchV), die Störfallverordnung, in der Bundesrepublik Deutschland in Kraft.

Der aufsehenerregende Störfall[1)] in Seveso, Italien gab den Anstoß zur Seveso I Richtlinie der EG (Richtlinie 82/501/EWG des Rates vom 24. Juni 1982 über die Gefahren schwerer Unfälle bei bestimmten Industrietätigkeiten). Grundlage zu dieser Richtlinie war die seit 1980 gültige Störfallverordnung der Bundesrepublik Deutschland.

1996 wurde die Seveso I Richtlinie durch die Seveso II Richtlinie (Richtlinie 96/82/EG des Rates vom 9. Dezember 1996 zur Beherrschung der Gefahren bei schweren Unfällen mit gefährlichen Stoffen) ersetzt. Die wesentlichen Ziele der Seveso II Richtlinie sind die Vermeidung schwerer Unfälle mit gefährlichen Stoffen und die Begrenzung der Unfallfolgen.

Nach einer Reihe weiterer schwerer Unfälle[2)] wurde 2003 die Seveso II Richtlinie geändert (Richtlinie 2003/105/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 2003 zur Änderung der Richtlinie 96/82/EG des Rates zur Beherrschung der Gefahren bei schweren Unfällen mit gefährlichen Stoffen). Die Richtlinie 2003/105/EG wurde 2005 mit der Aktualisierung der 12. BImSchV umgesetzt.

Je nach Art und Menge eines in einem Betriebsbereich verwendeten Stoffs werden in der 12. BImSchV Grundsatzanforderungen bzw. darüber hinausgehende Anforderungen an die Ausführung, Installation und Betriebsweise einer Anlage gestellt.

Als eine der Grundanforderungen sollen die Beschaffenheit und der Betrieb der Anlagen des Betriebsbereichs dem Stand der Sicherheitstechnik entsprechen. Der Stand der Sicherheitstechnik ist in den Technischen Regeln für Anlagensicherheit definiert.

Beispiel:

- Erkennen und Beherrschen exothermer chemischer Reaktionen (TRAS 410)
- Sicherheitstechnische Anforderungen an Ammoniak-Kälteanlagen (TRAS 110).

1) Bei dem Störfall in Seveso wurde das extrem giftige 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo[1,4]dioxin freigesetzt.

2) Dammbruch eines Absetzbeckens in Baia Mare, Rumänien im Jahr 2000, infolgedessen die Flussläufe von Theiss und Donau durch mit Schwermetallen versetzte Natriumzyanidlauge aus der Goldgewinnung verseucht wurden; Explosionen in einer Feuerwerksfabrik in Enschede im Jahr 2000 und in einer Düngemittelfabrik in Toulouse im Jahre 2001.

Tabelle 3.8.1 Auszug aus der Stoffliste der 12. BImSchV.

Spalte 1	Spalte 2	Spalte 3	Spalte 4	Spalte 5
Nr.	**Gefährliche Stoffe, Einstufungen**	**CAS-Nr.**	**Betriebsbereich nach**	
			§ 1 Abs. 1 Satz 1 Grundsatz-anforderungen	**§ 1 Abs. 1 Satz 2 erweiterte Anforderungen**
			Mengenschwelle in kg	
1	sehr giftig		5000	20 000
2	giftig		50 000	200 000
3	brandfördernd		50 000	200 000
6	entzündlich		5 000 000	50 000 000
7 a	leichtentzündlich		50 000	200 000
7 b	leichtentzündliche Flüssigkeiten		5 000 000	50 000 000
8	hochentzündlich		10 000	50 000
9 a	umweltgefährlich, in Verbindung mit dem Gefahrenhinweis R50 oder R50/53		100 000	200 000
9 b	umweltgefährlich, in Verbindung mit dem Gefahrenhinweis R51/53		200 000	500 000
10 a	jede Einstufung, soweit nicht oben erfasst, in Verbindung mit dem Gefahrenhinweis R14 oder R14/15		100 000	500 000
10 b	jede Einstufung, soweit nicht oben erfasst, in Verbindung mit dem Gefahrenhinweis R29		50 000	200 000
11	hochentzündliche, verflüssigte Gase (einschließlich Flüssiggas) und Erdgas		50 000	200 000
12	folgende krebserzeugende Stoffe bei einer Konzentration von über 5 Gewichtsprozent:		500	2000
12.2	Benzidin und/oder seine Salze	92-87-5		
12.3	Benzotrichlorid	98-07-7		
12.7	1,2-Dibromethan	106-93-4		
12.8	Diethylsulfat	64-67-5		
12.12	Dimethylsulfat	77-78-1		
12.14	Hydrazin	302-01-2		
30	Phosgen	75-44-5	300	750
35	Schwefeldichlorid	10545-99-0	1000	1000
38	Wasserstoff	1333-74-0	5000	50 000

In der Bundesrepublik Deutschland wird die Bundesregierung in Fragen der Anlagensicherheit durch die Störfall-Kommission (SFK) und den Technischen Ausschuss für Anlagensicherheit (TAA) beraten. Vorgabe für die Einrichtung dieser Gremien sind die §§ 51a bzw. 31a des Bundes-Immissionsschutzgesetzes. Diese Gremien sind mit Vertretern relevanter gesellschaftlicher Gruppen (Wissenschaft, Industrie, Behörden, Verbände) besetzt. Durch eine Änderung im Bundesemissionsschutzgesetz (BImSchG) wurden beide Gremien zur Kommission für Anlagensicherheit (KAS) zusammengefasst. In verschiedenen Leitfäden und Berichten werden durch die KAS Expertenmeinungen zu unterschiedlichen Themen veröffentlicht.

3.8.2 Verordnung über genehmigungsbedürftige Anlagen

Die Anlagensicherheit ist ein wesentlicher Bestandteil bei der Anlagen- und Genehmigungsplanung. Unabhängig von der 12. BImSchV ist für die Errichtung einer Anlage die vierte Verordnung zur Durchführung des Bundesimmissionsschutzgesetzes, der Verordnung über genehmigungsbedürftige Anlagen (4. BImSchV), zu berücksichtigen. Hier sind die Anlagen nach Industriezweigen hinsichtlich ihrer Genehmigungsbedürftigkeit aufgeführt.

Die 4. BImSchV unterscheidet Anlagen nach Spalte 1 und Spalte 2. Für die Genehmigung der Anlagen macht die Einstufung einen wesentlichen Unterschied im Genehmigungsablauf[3)] aus.

Tabelle 3.8.2 Anlagen zur Herstellung von Arzneimitteln in der 4. BImSchV.

Nr. 4 Chemische Erzeugnisse, Arzneimittel, Mineralölraffination und Weiterverarbeitung beinhaltet den Bereich der Arzneimittelproduktion	
Nr. 4.3 Spalte 1 Anlagen zur Herstellung von Grundarzneimitteln (Wirkstoffen für Arzneimittel) unter Verwendung eines biologischen Verfahrens im industriellen Umfang	Nr. 4.3 Spalte 2 Anlagen zur Herstellung von Arzneimitteln oder Arzneimittelzwischenprodukten im industriellen Umfang, soweit Pflanzen, Pflanzenteile oder Pflanzenbestandteile extrahiert, destilliert oder auf ähnliche Weise behandelt werden, ausgenommen Extraktionsanlagen mit Ethanol ohne Erwärmen oder Tierkörper, auch lebender Tiere sowie Körperteile, Körperbestandteile und Stoffwechselprodukte von Tieren eingesetzt werden nach einem anderen als dem in Nummer 4.3 Spalte 1 genannten Verfahren, ausgenommen Anlagen, die ausschließlich der Herstellung der Darreichungsform dienen

3) Anlagen, die in Spalte 1 des Anhangs zu dieser Verordnung aufgeführt sind, unterliegen dem förmlichen Genehmigungsverfahren. Bei diesem Genehmigungsverfahren müssen unter anderem Unterlagen öffentlich ausgelegt werden. Anlagen in Spalte 2 des Anhangs können das weniger aufwändige vereinfachte Genehmigungsverfahren in Anspruch nehmen. In dem vereinfachten Verfahren ist eine Bekanntmachung und eine öffentliche Auslegung von Unterlagen nicht vorgesehen.

3.8.3 Betriebssicherheitsverordnung

Ein weiterer Baustein der Anlagensicherheit ist die Betriebssicherheitsverordnung – Verordnung über Sicherheit und Gesundheitsschutz bei der Bereitstellung von Arbeitsmitteln und deren Benutzung bei der Arbeit, über Sicherheit beim Betrieb überwachungsbedürftiger Anlagen und über die Organisation des betrieblichen Arbeitsschutzes. Mit der Verabschiedung der Betriebssicherheitsverordnung wurden einige der bis dahin geltenden Verordnungen ungültig[4]. Ein Teil der Technischen Regeln[5] der alten Verordnungen gilt aber zum Großteil weiter bzw. wurde in technischen Regeln konzentriert, bis von den Ausschüssen Technische Regeln zur Betriebssicherheitsverordnung erstellt werden.

Die BetrSichV beinhaltet Elemente der technischen Anlagensicherheit sowie der Arbeitssicherheit und definiert u. a. überwachungsbedürftige Anlagen. Die Vorgaben der BetrSichV verpflichten den Arbeitgeber zu einer Prüfung der Arbeitsmittel, mit denen die Beschäftigten eines Unternehmens Umgang haben. Die ersten Technischen Regeln zur BetrSichV wurden bereits erlassen und betreffen die Anforderungen an befähigte Personen, die Arbeitsmittel prüfen dürfen.

3.8.4 Arbeitssicherheit

Die wesentlichen gesetzlichen Grundlagen des Arbeitsschutzes in Deutschland sind u. a das Arbeitsschutzgesetz (ArbSchG)[6], die Arbeitsstättenverordnung (ArbStättV), die Arbeitsstättenrichtlinien (ASR) und das Arbeitssicherheitsgesetz (ASiG)[7].

Parallel dazu sind die Berufsgenossenschaften (BG) aufgrund der Regelungen im Sozialgesetzbuch (SGB VII) berechtigt, Vorschriften zu erlassen. Diese Vorschriften sind autonomes Satzungsrecht und für die zugehörigen Unternehmen bindend, ebenso wie staatliche Rechtsvorschriften. Die berufsgenossenschaftlichen Vorschriften können mit hoheitlichen Mitteln durchgesetzt werden. Für unterschiedliche Branchen gibt es unterschiedliche Berufsgenossenschaften. Alle Berufsgenossenschaften sind Mitglied im Hauptverband der deutschen Berufsgenossenschaften (HVBG).

4) z. B. Dampfkesselverordnung, Druckbehälterverordnung, Verordnung über brennbare Flüssigkeiten.

5) Technische Regeln für Druckbehälter, Technische Regel brennbare Flüssigkeiten.

6) Gesetz über die Durchführung von Maßnahmen des Arbeitsschutzes zur Verbesserung der Sicherheit und des Gesundheitsschutzes der Beschäftigten bei der Arbeit.

7) Gesetz über Betriebsärzte, Sicherheitsingenieure und andere Fachkräfte für Arbeitssicherheit.

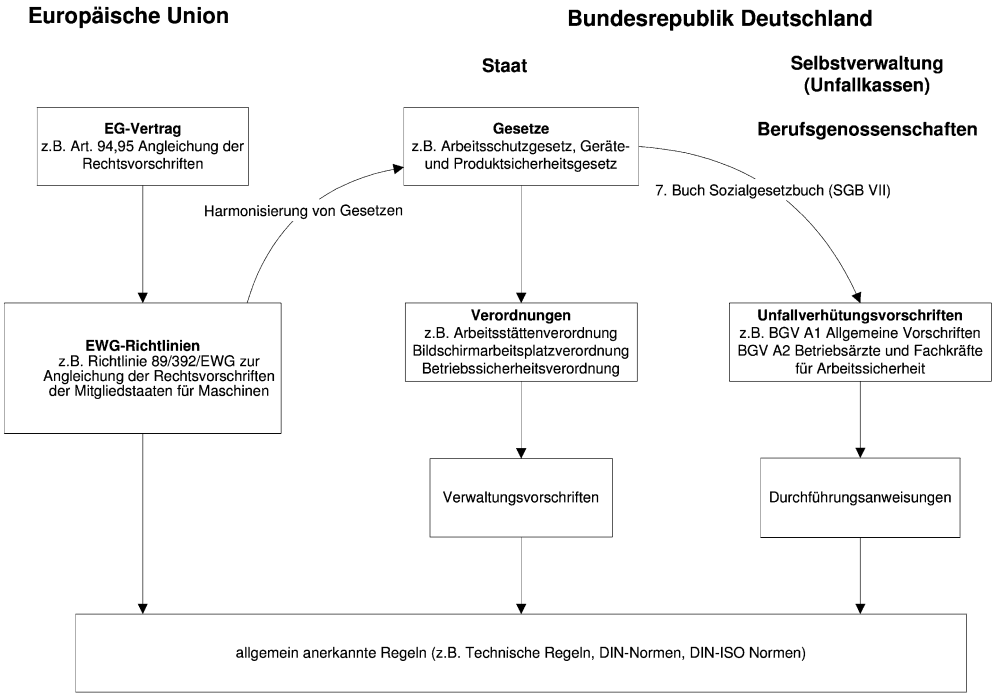


Abb. 3.8.1 Rechtsvorschriften Arbeitssicherheit – beteiligte Institutionen.

Unternehmen der pharmazeutischen Industrie in Deutschland sind Mitglied der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie (BG Chemie).

Die Berufsgenossenschaften werden durch Beiträge der Unternehmen finanziert. Die Anzahl der Arbeitsunfälle in einem Unternehmen hat einen unmittelbaren Einfluss auf die Beitragshöhe.

Die technischen Aufsichtsbeamten der Berufsgenossenschaften beraten den Unternehmer in grundlegenden und technischen Fragen der Arbeitssicherheit. Sie überwachen außerdem die Durchführung der berufsgenossenschaftlichen Unfallvorschriften in den Unternehmen. Eine der wichtigsten Unfallvorschriften der Berufsgenossenschaft ist die Berufsgenossenschaftliche Vorschrift A1 (BGV A1) „Grundsätze der Prävention“. In dieser Vorschrift sind die Pflichten des Arbeitgebers sowie auch der Versicherten aufgeführt. Die Vorschrift enthält genaue Vorgaben, wie der Arbeitsschutz in einem Unternehmen zu organisieren ist.

Die Unfallverhütungsvorschriften sind in vier Bereiche eingeordnet.

BGV A Reihe: Allgemeine Vorschriften und betriebliche Arbeitsschutzorganisation
BGV B Reihe: Einwirkungen
BGV C Reihe: Betriebsart und Tätigkeiten
BGV D Reihe: Arbeitsplatz und Arbeitsverfahren.

Tabelle 3.8.3 Übersicht über die Unfallvorschriften der BG Chemie.

BGV A1	Grundsätze der Prävention
BGV A2	Betriebsärzte und Fachkräfte für Arbeitssicherheit
BGV A3	Elektrische Anlagen und Betriebsmittel
BGV A4	Arbeitsmedizinische Vorsorge
BGV A8	Sicherheits- und Gesundheitsschutzkennzeichnung am Arbeitsplatz
BGV B2	Laserstrahlung
BGV B3	Lärm
BGV B4	Organische Peroxyde
BGV B11	Elektromagnetische Felder
BGV C5	Abwassertechnische Anlagen
BGV C11	Steinbrüche, Gräbereien und Halden
BGV C14	Wärmekraftwerke und Heizwerke
BGV C19	Metallhütten
BGV C21	Hafenarbeit
BGV C22	Bauarbeiten
BGV C24	Sprengarbeiten
BGV D6	Krane
BGV D8	Winden, Hub- und Zuggeräte
BGV D27	Flurförderfahrzeuge
BGV D29	Fahrzeuge
BGV D30	Schienenbahnen
BGV D33	Arbeiten im Bereich von Gleisen
BGV D35	Zubereitungen aus Salpetersäureestern für Arzneimittel
BGV D36	Leitern und Tritte

Darüber hinaus gibt es die Berufsgenossenschaftlichen Regeln (BGR) und die Berufsgenossenschaftlichen Grundsätze (BGG), die vom Hauptverband der Berufsgenossenschaften erstellt werden. Ergänzend dazu erstellen die einzelnen Berufsgenossenschaften Berufsgenossenschaftliche Informationen (BGI).

3.8.5 Berufsgenossenschaftliche Regeln (BGR)

In den berufsgenossenschaftlichen Regelungen werden Inhalte näher ausgeführt, u. a aus

- BGV
- technischen Spezifikationen
- Gesetzen sowie Verordnungen zum Arbeitsschutz
- Ergebnissen und Erfahrungen aus der berufsgenossenschaftlichen Präventionsarbeit.

Die BGR richten sich in erster Linie an den Unternehmer, der bei Beachtung der Regeln davon ausgehen kann, dass er die erforderlichen Ziele des Gesundheits- und Arbeitsschutzes erreicht. Sofern es zur Konkretisierung staatlicher

Arbeitsschutzvorschriften technische Regeln[8] gibt, sind diese jedoch vorrangig zu beachten.

- Berufsgenossenschaftliche Grundsätze (BGG)
  Die berufsgenossenschaftlichen Grundsätze für die Prüfung von technischen Arbeitsmitteln und arbeitsmedizinische Grundsätze gehören nicht zu der vorstehenden Systematik; sie werden daher gesondert als BG-Grundsätze (BGG) bezeichnet.
- Berufsgenossenschaftliche Informationen (BGI)
  Berufsgenossenschaftliche Informationen sind spezielle Veröffentlichungen, z. B. für bestimmte Branchen, Tätigkeiten, Arbeitsmittel oder Zielgruppen. Die Erstellung erfolgt durch die einzelnen Berufsgenossenschaften.

3.8.6 Chemikalienrecht

Für den Umgang mit gefährlichen Stoffen wurden Regelungen im Chemikaliengesetz (ChemG) getroffen. Ausgenommen hiervon sind jedoch folgende Bereiche[9]:

- kosmetische Mittel im Sinne des Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuchs
- Tabakerzeugnisse im Sinne des Vorläufigen Tabakgesetzes
- Arzneimittel
- Medizinprodukte
- Abfälle zur Beseitigung
- radioaktive Abfälle
- Abwasser.

Für die oben aufgeführte Produkte/Bereiche gibt es wiederum spezielle gesetzliche Regelungen.

Der Zweck des Chemikaliengesetzes ist es, den Menschen und die Umwelt vor schädlichen Einwirkungen gefährlicher Stoffe und Zubereitungen zu schützen, insbesondere sie erkennbar zu machen, sie abzuwenden und ihrem Entstehen vorzubeugen.

Zum Chemikaliengesetz wurde die Gefahrstoffverordnung (GefStoffV) erlassen. In dieser ist der Schutz der Beschäftigten und anderer Personen vor Gefährdungen ihrer Gesundheit und Sicherheit durch Gefahrstoffe und der Schutz der Umwelt vor stoffbedingten Schädigungen durch das Inverkehrbringen von Stoffen, Zubereitungen und Erzeugnissen geregelt.

8) In Ausschüssen werden Technische Regeln erarbeitet. Die Ausschüsse sind pluralistisch besetzt; in ihnen sind insbesondere betroffene Fachkreise, Wissenschaft, Sozialpartner, Länderbehörden und Unfallversicherungsträger vertreten.

9) Die Aufzählung ist verkürzt, der Originalwortlaut ist dem Chemikaliengesetz zu entnehmen.

Abb. 3.8.2 Gefahrstoffeigenschaften – Symbole.

Es werden Gefährlichkeitsmerkmale, Einstufung, Symbole[10)] und Kennzeichnung definiert (Abb. 3.8.2).

Die Vorgaben aus der Gefahrstoffverordnung verpflichten den Unternehmer, eine Gefährdungsbeurteilung durchzuführen und die sich daraus ergebende Gefährdung in einem Schutzstufenkonzept darzustellen. Für Gefahrstoffe sind Betriebsanweisungen zu erstellen, die den Arbeitnehmer über die möglichen Gefahren und ihre Abwehrmaßnahmen unterrichten sollen.

Alle Gefahrstoffe sind in einem Gefahrstoffkataster aufzuführen. Dies muss mindestens die genaue Bezeichnung, die Gefährdungsmerkmale, die maximale Lagermenge und den Lagerort im Unternehmen enthalten. Das Gefahrstoffkataster ist für den Einsatz der Feuerwehr im Ernstfall eine wichtige Informationsquelle.

3.8.6.1 **Sicherheitsdatenblatt**

Ein unerlässliches Element bei der Gefährdungsbeurteilung ist das Sicherheitsdatenblatt. Wer als Hersteller, Einführer oder erneuter Inverkehrbringer gefährliche Stoffe oder gefährliche Zubereitungen in den Verkehr bringt, hat den Abnehmern spätestens bei der ersten Lieferung nach Maßgabe der Richtlinie 91/155/EWG kostenlos ein Sicherheitsdatenblatt in Landessprache zu übermitteln.

10) Die Gefahrstoffeigenschaft entzündlich ist nicht mit einem Symbol belegt; dies gilt für brennbare Flüssigkeiten ab einem Flammpunkt von 21–55 °C.

In dem Sicherheitsdatenblatt sind 16 Punkte enthalten, die dem Anwender die Möglichkeit geben sollen die Gefährdung, die von dem Stoff ausgehen kann, richtig zu beurteilen und Maßnahmen zu treffen.

Das Sicherheitsdatenblatt muss zwingend folgende Angaben enthalten:

- Stoff/Zubereitungs- und Firmenbezeichnung
- Zusammensetzung/Angaben zu Bestandteilen
- mögliche Gefahren
- Erste-Hilfe-Maßnahmen
- Maßnahmen zur Brandbekämpfung
- Maßnahmen bei unbeabsichtigter Freisetzung
- Handhabung und Lagerung
- Expositionsbegrenzung und persönliche Schutzausrüstungen
- physikalische und chemische Eigenschaften
- Stabilität und Reaktivität
- Angaben zur Toxikologie
- Angaben zur Ökologie
- Hinweise zur Entsorgung
- Angaben zum Transport
- Vorschriften
- sonstige Angaben.

Die Qualität der sich in Umlauf befindlichen Sicherheitsdatenblätter ist sehr unterschiedlich, deshalb muss der Anwender die Auswertung und Angaben des Sicherheitsdatenblatts fachlich und kritisch vornehmen.

Die Sicherheitsdatenblätter müssen den Arbeitnehmern im Unternehmen zugänglich gemacht werden, d. h. es muss die Möglichkeit bestehen, die Sicherheitsdatenblätter während der Arbeitszeit einzusehen.

3.8.7 Verantwortlichkeiten im Arbeitsschutz

Die Verantwortung der Einhaltung der Regelungen des Gesundheits- und Arbeitsschutzes liegt beim Unternehmer[11]. Dieser muss durch eine geeignete Organisation sicherstellen, dass die Regelungen in seinem Unternehmen eingehalten werden. Er kann dazu Aufgaben delegieren, niemals jedoch die Verantwortung. Bei Auftreten eines Schadenfalls, z. B. eines tödlichen Arbeitsunfalls wird geprüft, ob ein Organisationsverschulden[12] des Unternehmers vorliegt.

11) Der Arbeitgeber hat durch eine Beurteilung der für die Beschäftigten mit ihrer Arbeit verbundenen Gefährdungen zu ermitteln, welche Maßnahmen des Arbeitsschutzes erforderlich sind (§ 5 Arbeitsschutzgesetz).

12) Organisationsverschulden bedeutet die schuldhafte Verletzung von Organisationspflichten.

Tabelle 3.8.4 Funktionen in der Arbeitsschutzorganisation eines Unternehmens.

Funktion	Definition der Aufgaben
Betriebsarzt	§3 ASiG[a)], §19 BGV A1
Fachkraft für Arbeitssicherheit	§6 ASiG, §19 BGV A1
Arbeitsschutzausschuss	§11 ASiG
Sicherheitsbeauftragte	§20 BGV A1
Betriebssanitäter	§27 BGV A1
Ersthelfer	§26 BGV A1

a) Arbeitssicherheitsgesetz.

Die Folgen eines Organisationsverschuldens im Schadensfall können folgende sein:

- strafrechtliche Ahndung, Freiheits- oder Geldstrafe
- zivilrechtliche Haftung (Schadensersatz an geschädigte Dritte)
- ordnungsrechtliche Verfolgung (Geldbuße, Maßnahmen der Aufsichtsbehörden gegen das Unternehmen, dessen Führungskräfte und/oder Mitarbeiter).

Der Unternehmer hat die Möglichkeit, seine Aufgaben offiziell zu delegieren. Hierzu bietet das Gesetz über Ordnungswidrigkeiten (§9 „Handeln für einen anderen") in Verbindung mit dem Sozialgesetzbuch VII (§15 Unfallverhütungsvorschriften) die Möglichkeit einer schriftlichen Delegierung der Aufgaben aus dem Gesundheits- und Arbeitsschutz. Eine Delegierung entbindet den Unternehmer jedoch nicht von der Pflicht, sich davon zu überzeugen, dass die Aufgaben erfüllt werden und die beauftragten Personen auch dazu in der Lage sind (geistig und zeitlich).

Zu den wesentlichen Bestandteilen des Arbeitsschutzes im Unternehmen gehören die in Tabelle 3.8.4 aufgeführten Funktionen.

Die Funktionen Betriebsarzt und Fachkraft für Arbeitssicherheit können auch durch überbetriebliche Dienste wahrgenommen werden. Für den Einsatz von Betriebsärzten und Fachkräften für Arbeitssicherheit gilt neben der BGV A1 auch die Berufsgenossenschaftliche Vorschrift BGV A2 „Betriebsärzte und Fachkraft für Arbeitssicherheit". Hier sind insbesondere die Einsatzzeiten geregelt, die für die Mitarbeiter im Unternehmen zu erbringen sind.

Die Fachkraft für Arbeitssicherheit hat nur eine beratende Funktion und wird vorzugsweise als Stabsfunktion ohne Entscheidungsbefugnis im Unternehmen positioniert. Sicherheitsbeauftragte sind Beschäftigte aus dem Betrieb, die vor Ort besonders auf die Arbeitssicherheit achten sollen. Sie haben diesbezüglich jedoch keine Weisungsbefugnis.

3.9
Reinraumtechnik, Barrieretechniken und Isolatortechnik

Georg Reiber und Heinz Schenk

3.9.1
Einleitung und geschichtliche Entwicklung von 1964 bis heute

Die Reinraumtechnik wurde vor etwa vierzig Jahren aus der konventionellen Raumlufttechnik durch den zusätzlichen Einsatz von Hochleistungsschwebstofffiltern (HEPA-Filtern = High Efficiency Particulate Air Filter) und die Anwendung einer konstanten und turbulenzarmen Kolbenströmung (Laminar Air Flow = LAF oder LF) bei der Fertigung von Komponenten für die amerikanische Raumfahrtindustrie entwickelt.

Kurze Zeit später wurde diese Technik auch von der pharmazeutischen Industrie übernommen, nachdem man hier vorher bereits steril belüftete Räume kannte, die nur über Schleusen mit Abreinigungseinrichtungen für Personal und Material begangen werden konnten. Diese klassische Reinraumtechnik mit HEPA-Elementen wird auch heute noch für die turbulente Belüftung von keimarmen und Sterilräumen genutzt. Auch die Halbleiterindustrie übernahm diese Technik für ihre partikelarmen Produktionen. Die Nuklearindustrie betrieb zu dieser Zeit aus Gründen des Personen- und Umweltschutzes vorwiegend eine Sonderform der Reinraumtechnik – die Isolatortechnik mit PVC-Blasen und Doppeldeckel-Schleusen. Bei Arbeiten, die mit höherem Platzbedarf verbunden waren, wurden hier für den Personenschutz auch Halbmannsysteme und Raumanzüge eingesetzt. Die Technologieführerschaft hinsichtlich immer höherer partikulärer Reinheit in der Umgebung der Prozesse lag zu Beginn der Siebzigerjahre des letzten Jahrhunderts bei der Pharmaindustrie, seit den Achtzigerjahren wie auch heute liegt sie in der Mikroelektronik.

Für die Anwendung der Reinraumtechnologie gibt es fünf Gründe:

1. Schutz des Produktes/Bearbeitungsgegenstands vor Verunreinigungen,
2. Schutz des Menschen vor gefährlichen Stoffen,
3. Schutz des Menschen und der Umwelt vor gefährlichen Stoffen,
4. Schutz des Menschen und des Produkts,
5. Schutz des Menschen, des Produkts und der Umwelt.

Ein Sonderfall der Reinraumtechnik ist die Verknüpfung mit der Verfahrenstechnik, wie bei der Trockenhitzesterilisation mit integrierter Depyrogenisierung, um hochreine Packmittel für die aseptische Fertigung zu erzeugen. Für die zuführenden und abführenden Transporte werden dabei, verbunden mit Druckkaskaden von den reineren zu den weniger reinen Prozessstufen, „LF"-Überdeckungen installiert, die eine Rekontamination der gereinigten, getrockneten, sterilen und pyrogenfreien Packmittel ausschließen.

In den weiteren Abschnitten dieser Darstellung wird ein besonderes Gewicht auf die Anwendung der klassischen und zur Isolatortechnik weiter entwickelten

Reinraumtechnik im Wirkstoffbereich der Pharma, in der Bearbeitung und Dispensation von pharmazeutischen Wirkstoffen, in der Formulierung, Abfüllung und Verpackung von Arzneimitteln gelegt. Sie reicht von der klassischen Reinraumtechnik über die unterschiedlichsten Ausprägungen der Modul- und Barrieretechnik bis hin zur Containment-Technik mit definierter Druck- bzw. Vakuumhaltung.

Außerdem werden spezielle Hilfseinrichtungen der Peripherie dargestellt und beschrieben. Die Kriterien für die FAT (Factory Acceptance Test = Vorabnahme im Herstellerwerk), SAT (Site Acceptance Test = Abnahme am Aufstellort) und die Qualifizierung in ihren Stufen DQ (Design Qualification), IQ (Installation Qualification) und FQ (Functional Qualification) werden außerdem beschrieben. Auf den derzeitigen Stand der nationalen und internationalen Normung der Reinraumtechnik wird ebenfalls Bezug genommen.

3.9.2 Konventionelle Reinraumtechnik – Modultechnik

Die ersten Reinräume – auch in Pharma – waren dadurch gekennzeichnet, dass man den gesamten Reinraum flächendeckend mit HEPA-Filtern belüftete. Im Normalbetrieb, d. h. bei richtiger Anordnung und Gestaltung des Arbeitsplatzes

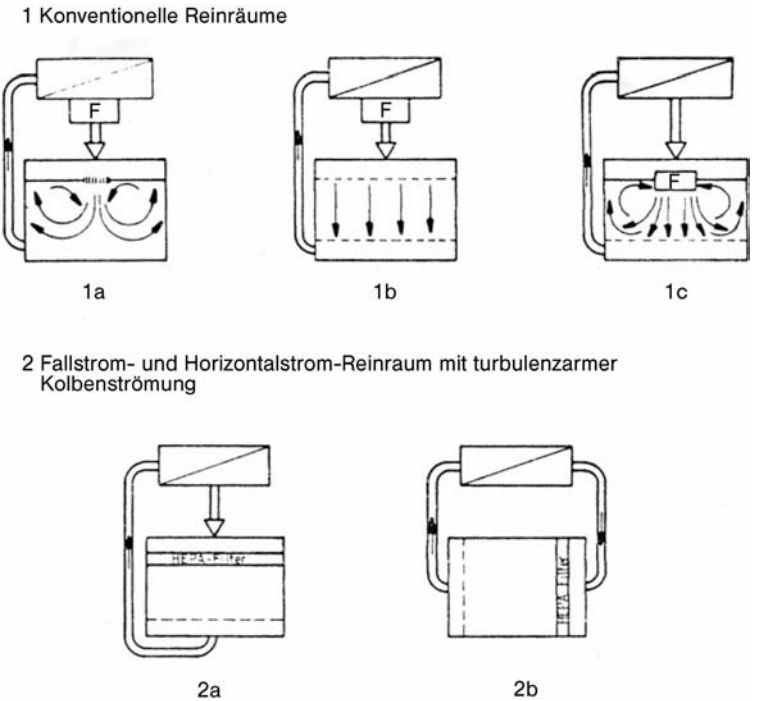


Abb. 3.9.1 Reine Räume.

und bei reinraumgerechtem Verhalten des Personals war das Kontaminationsrisiko praktisch zu Null geworden, wenn man die in unmittelbarer Nähe des zu schützenden Objekts gemessene Partikelkonzentration als Maßstab verwendete. Die Kosten aber waren wegen der riesigen umgewälzten Luftmengen sowohl bei den Investitionen als auch beim Platzbedarf der raumlufttechnischen Anlagen, insbesondere aber bei den laufenden Betriebskosten in erschreckende Höhen gestiegen.

In einem nächsten Schritt wurde daher nach kostengünstigeren, aber reinraumtechnisch genauso effektiven Alternativen gesucht. Man ging dabei folgendermaßen vor: Aufbauend auf einer gründlichen Analyse des Reinen Fertigungsprozesses wurden die Abmessungen der Reinen Zonen minimiert, die Bedienungsorgane an unkritische Stellen verlagert und kritische, aber unvermeidbare Kontaminationsquellen aus der kritischen Zone entfernt. Das Personal wurde dabei durch Vorhänge vom Reinen Prozess getrennt, bzw. wo nicht möglich, im abströmenden Bereich positioniert. Andere unvermeidbare Störquellen, d. h. Abrieb oder Wärme erzeugende Stellen in der Nähe des Reinen Prozesses wurden durch besondere Maßnahmen wie Absaugungen o. ä. ausgeschaltet. Darüber hinaus reduzierten Schleusensysteme für Personal (meist Dreikammerschleusen) und für Material (Ein- und Zweikammerschleusen, bzw. Dekontaminationsapparate, in denen programmgesteuert die Reinigungs-/Dekontaminations-Operationen abliefen) das Kontaminationsrisiko in den Reinen Räumen.

Aus der Erkenntnis, dass die aus der Reinen Zone abströmende Luft, insbesondere dann, wenn das Personal außerhalb angeordnet ist, immer noch ein sehr hohes Reinheitsniveau hat, entstand Ende der Siebzigerjahre des vergangenen Jahrhunderts in der Raumlufttechnik das Konzept der Integration der Laminar-flow belüfteten Reinräume. Dabei wird ein lüftungstechnisches Druckstufenkonzept von der Reinen Zone über Vorbereitungszonen und Schleusen bis in die umgebenden Außenbereiche installiert, wodurch sich praktisch automatisch das Reinheitsniveau von außen nach innen stufenförmig steigert, ohne dass ein spezieller Aufwand hierfür getrieben werden müsste.

Weitere Aspekte der Steigerung der Wirtschaftlichkeit der konventionellen Reinraumtechnik waren die Prüfung der Notwendigkeit des speziellen Reinraumniveaus in den unterschiedlichen Bereichen. In vielen Fällen genügt die turbulente Belüftung von Räumen mit HEPA-Filtern, wenn konzeptionell eine wirkungsvolle Durchspülung dieser Räume mit der reinen Luft gewährleistet ist, die Verwendung leistungsfähiger Vorfilter, der Einsatz von HEPA-Filtern mit geringer Anfangsdruckdifferenz, die Installation frequenzgeregelter Ventilatoren und andere Maßnahmen wie reduzierter Betrieb, wo möglich (nachts, an Wochenenden, bei reduzierter Auslastung der Anlagentechnik u. ä.).

Die Abb. 3.9.2 zeigt das integrierte Luftverteilsystem mit LF-Technik nach Hortig, das für pharmazeutische Reinräume heute Stand der Technik ist.

Parallel dazu wurde, durch Strömungsuntersuchungen und Partikelmessungen unterstützt, eine Minimierung der Reinen Zonen betrieben. Für diese Technik benötigte man kleine typisierte LF-Einheiten – die Modultechnik in Form von LF-Reinen Werkbänken war geboren.

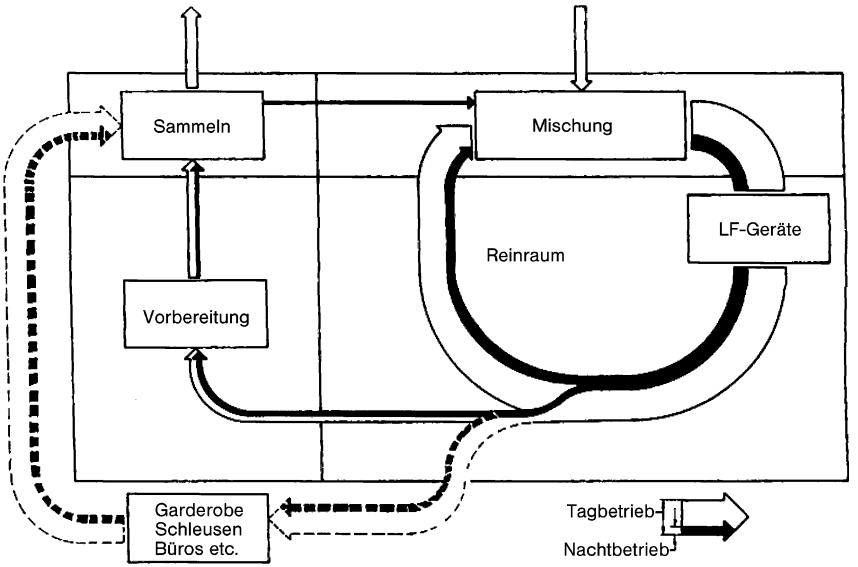


Abb. 3.9.2 Integriertes Luftverteilsystem mit LF-Technik nach Hortig.

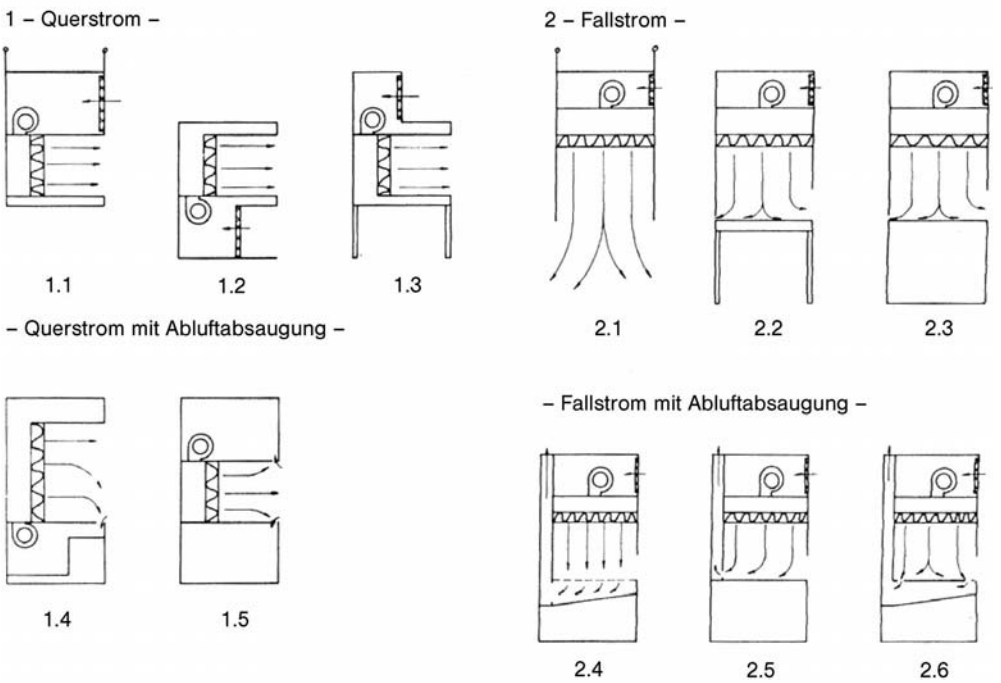


Abb. 3.9.3 Reinraum-Module.

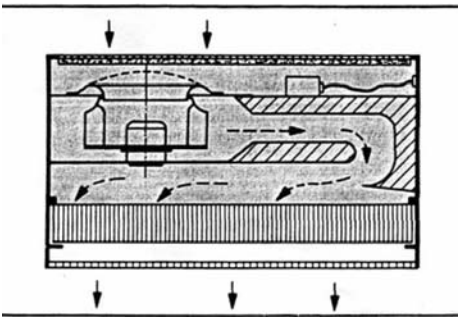


Abb. 3.9.4 FFU-Modul (schematisch).

Der nächste Schritt bestand folgerichtig darin, kleinste LF-Bausteine einzusetzen, die selbst Vorfilter, Ventilatoren und HEPA-Filter enthalten und aus denen dann praktisch maßgeschneiderte lokale Arbeitszonen zusammengesetzt werden können. Diese Bausteine sind selbstständige Reinraum-Module (FFU = Filter Fan Units).

Der einschlägige Markt bietet heutzutage eine Vielzahl solcher Bausteine für den Aufbau von Reinräumen an.

Parallel zu diesen Entwicklungen wurden zur Vermeidung biologischer Kontaminationen an Reinen Arbeitsplätzen sog. biologische Sicherheitswerkbänke entwickelt. Mit ihnen können drei unterschiedliche Personenschutzniveaus (einfache Abzugstechnik vom Operator weg, definierter Unterdruck an der Eingriffszone am Reinen Arbeitsplatz und Handschuhtechnik als dichte Barriere zwischen Operator) realisiert werden; eine Abwandlung der biologischen Sicherheitswerkbank Klasse 2 wird in der aseptischen Abfüllung von Arzneimitteln eingesetzt. Die Abb. 3.9.5 zeigt Sicherheitswerkbänke der Klassen 2 und 3, letztere war Ende der Siebzigerjahre bereits ein Vorgriff auf die Isolatortechnik!

Weitere Ansätze für die Weiterentwicklung der Reinraum-Technologie ergeben sich darüber hinaus aus der Systembetrachtung des Reinen Arbeitens. Hierbei werden bei Start der Planung alle Einflussfaktoren auf das Reinraumprodukt erfasst und analysiert. Es sind dies insbesondere die Produktionsanlage bzw. das Verfahren, die in die Reine Zone hinein wirkenden Betriebsmittel, die zum Einsatz kommenden Ausgangsmaterialien und nicht zuletzt der Mensch und sein Verhalten. Das Anlagenkonzept der Fertigungsanlage als auch der zugehörigen Reinraumanlage wird entsprechend der Einwirkung dieser Einflussfaktoren und ihrer Abhängigkeiten voneinander entwickelt. Die Reinheit des Prozesses und damit die Qualität des Produkts wird so nicht nur durch eine dem Stand der Technik entsprechende Reinraumanlage gewährleistet, sondern auch durch

- eine modifizierte und qualifizierte Fertigungsanlage,
- eine standardisierte und qualifizierte Betriebsmitteleinspeisung,
- eine optimierte Raumlufttechnik in einem angemessenen baulichen Umfeld,
- eine optimierte Reinraumanlage (Größe, Strömungstechnik) und nicht zuletzt durch

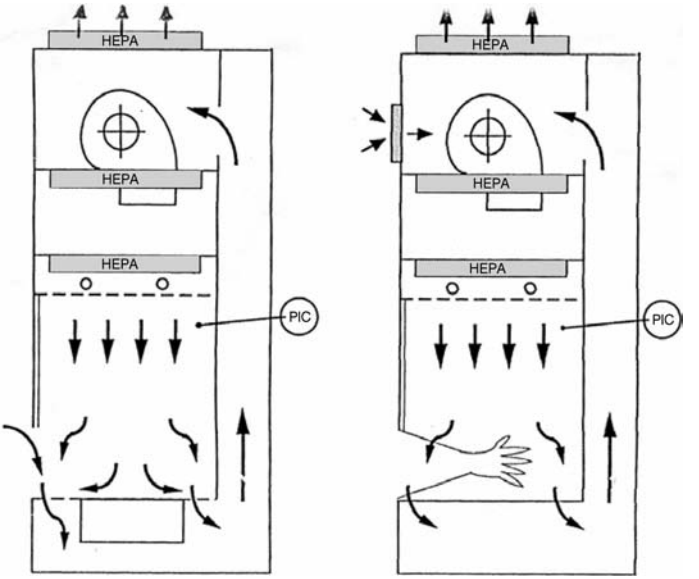


Abb. 3.9.5 Sicherheitswerkbänke der Klassen 2 und 3.

- den optimierten Faktor Mensch im Reinraum (Verhalten, Bekleidung und minimierte Bewegungsintensität).

Die neue Reihe der VDI-Richtlinie 2083 folgt ebenfalls diesen Gedanken und stellt daher heute ein wichtiges Hilfsmittel für gesamtheitliche Planung von Reinraumtechnik dar.

3.9.3 Barrieretechniken für den Personen- und/oder Produktschutz

Die einfachste Barriere gegen den unmittelbaren Zugriff des Operators in Richtung auf das Reinraumprodukt ist der Plastikvorhang einer Fallstromeinheit bzw. die seitliche Strömungsbegrenzung bei einer Querstromeinheit. Da aber spontane Reaktionen des Personals doch noch zu unerwünschten Kontakten mit dem Reinen Prozess führen können, wurden schon frühzeitig feste Einhausungen entwickelt, die nur kontrolliert geöffnet werden können. Der Idealvorstellung eines Schutzes von Produkt und Personal entsprechen diese Abschirmkonzepte aber nicht.

Die Alternative, alle kontaminationsgefährdeten Fertigungsschritte in Pharma in weitgehend oder vollkommen geschlossenen Systemen ablaufen zu lassen, lässt sich nicht überall verwirklichen. Insbesondere die Handhabung von Kleinmengen pulvriger Substanzen ist auch bei relativ kurzen Verweilzeiten des Produkts an bzw. über offenen Apparaten wegen des hohen Dispersionsgrads der Feststoffe stark kontaminationsgefährdet. Beispiele für solche Arbeitsschritte

sind Probenahme- und Einwiegevorgänge, das Herstellen von Presslingen und andere Formgebungsoperationen bei festen Arzneimitteln sowie das Dosieren, Abfüllen und Verpacken von Pulvern, Granulaten und Tabletten. Da eine nach vorne offene Kabinettierung mit einer HEPA-Filterdecke wegen der nicht beherrschbaren partikelbehafteten Randströmungen und der dabei entstehenden „toten Ecken" nur eine unbefriedigende Teillösung darstellt (Abb. 3.9.6) bestand die Aufgabe darin, das System Kabinett/Lüftungstechnik/Reinraumtechnik so zu optimieren, dass neben der Bedienungsfreundlichkeit die sich aus dem jeweiligen Produktionsverfahren ergebenden Forderungen an Kontaminationsschutz, Arbeitsschutz und Umweltschutz gewährleistet werden. Das Ergebnis sollte außerdem eine gegenüber direkten und indirekten LF-Systemen kostengünstigere Lösung sein.

Die Anforderungen an eine solche optimierte Reinraumkabine lauteten:

- Ergonomie und bestmöglicher Arbeitsschutz,
- Vermeidung von Crosskontaminationen mit Nachbarbereichen,

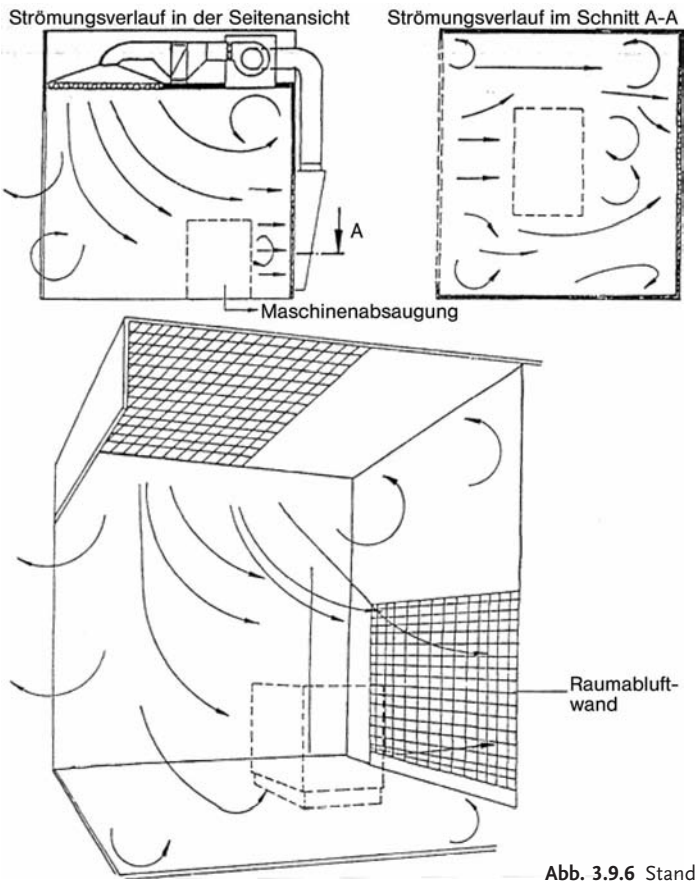


Abb. 3.9.6 Standard-Wiegekabine.

- sichere Abreinigung des Arbeitsbereichs durch Verdrängungsströmung,
- gerichtete Abluftführung und Abführen der Maschinenwärme,
- leicht austauschbare Beleuchtung bei Verarbeitung lichtempfindlicher Produkte,
- nachrüstbare Klimatisierung,
- Übersichtlichkeit, leichte Reinigung und die Möglichkeit von Umstell- und Wartungsarbeiten vor Ort,
- Bedienung und Wartung der Lufttechnik außerhalb des Fertigungsbereichs,
- Möglichkeit der Anpassung der Reinraumtechnik an unterschiedliche Fertigungstechniken vor Ort,
- kostengünstige Lösung.

Die Lösung der beschriebenen Aufgabenstellung ist in den drei Schemata der Abb. 3.9.7 dargestellt. Die Kabine ist nach vorne vollständig offen, es gibt also

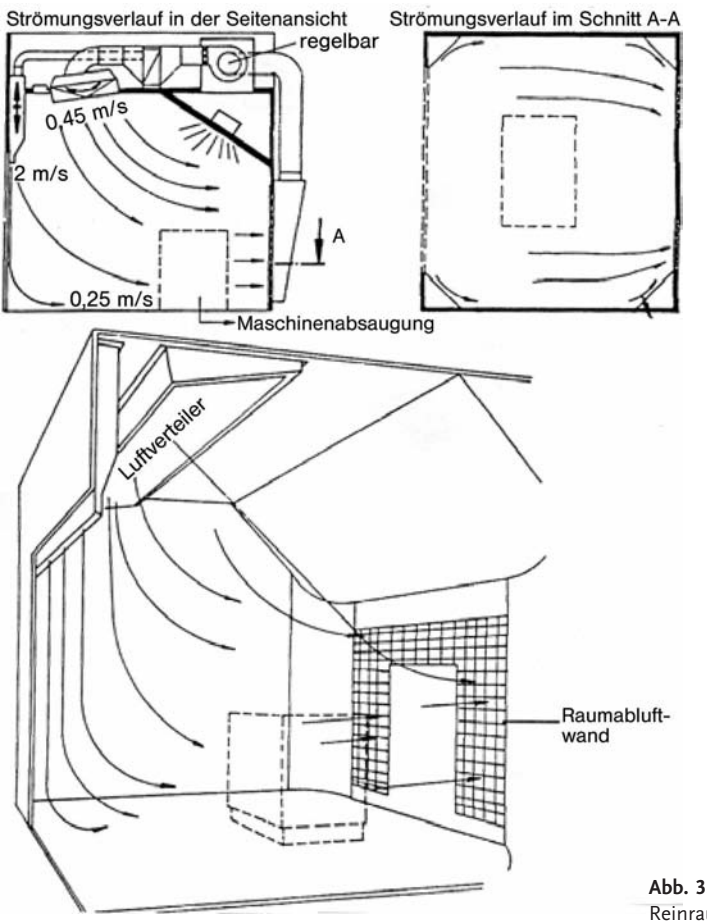


Abb. 3.9.7 Optimierte Reinraumkabine.

keinerlei Einschränkungen bei der Bedienfreundlichkeit. Über die gesamte Breite des Zugangs wird mithilfe eines speziellen Verteilerorgans in Form von höhenverstellbaren Düsen ein Luftvorhang von so hoher Geschwindigkeit gebildet, dass die gesamte Höhe des Durchgangs erfasst und der Luftstrom erst in Bodenhöhe in Richtung Kabineninnenraum umgelenkt wird. Ein weiteres, über die Breite des Zugangs reichendes, Verteilerorgan in Form einer schwenkbaren HEPA-Filtereinheit sorgt für die eigentliche Belüftung der Kabine. Dieser Luftstrom ist in Volumen, Strömungsgeschwindigkeit und Richtung auf den Luftvorhang abgestimmt und bewirkt eine optimale Abreinigung des Arbeitsplatzes durch eine gerichtete turbulenzarme Verdrängungsströmung. Auf der Abluftseite werden durch spezielle konstruktive Elemente Totzonen und Verwirbelungen der partikelbeladenen Luft weitestgehend vermieden. Der Lufthaushalt des gesamten Lüftungssystems ist so ausgelegt, dass mit einem hohen Anteil an Umluft gefahren werden kann Die Frischluftmenge kann entsprechend den Bedürfnissen einer optimalen Arbeitsplatzgestaltung und die Abluftmenge entsprechend den speziellen Erfordernissen des Arbeitsverfahrens ausgelegt werden. Die Anlage kann je nach Bedarf im Unterdruck, im Überdruck oder im lüftungstechnischen Gleichgewicht gefahren werden. Die Beleuchtung und die übrigen Installationen sind glatt abschließend in das Decken-/Wandsystem integriert, sodass eine optimale Reinigungs- und Bedienfreundlichkeit gegeben ist. Die Kabine kann kostenoptimal und flexibel in der Nutzung betrieben werden.

Folgende Nutzungen dieser Reinraumkabine sind möglich:

- galenische Entwicklungsarbeiten,
- Formulierung von Klinikmustern fester Arzneiformen,
- Wirkstoffprobenahmen,
- Einwiegevorgänge,
- Tablettierung (Tablettenpressen mit offenem Auslauf),
- Hartgelatinekapselabfüllung,
- Abfüllung von Pulvern und Granulaten in Beutel,
- Verpackung unter definierten Klimabedingungen,
- Verpackung hochwirksamer Substanzen.

Im Laufe der letzten beiden Jahrzehnte wurden verschiedene Abwandlungen dieser Reinraumkabine gebaut, um dem Bedarf an flexibel nutzbaren Reinraumkabinen für Entwicklungsarbeiten und vor allem an GMP- und reinraumgerechten Wiegekabinen zu genügen. Auch Arbeitsschutzprobleme wegen der immer wirksamer werdenden Arzneistoffe konnten so einer wirtschaftlichen Lösung zugeführt werden.

Parallel dazu wurden in Fortentwicklung der oben erwähnten Laborabzüge und biologischen Sicherheitswerkbänke arbeitsplatzbezogene Schutzkonzepte entwickelt, die das Handhaben staubender Substanzen bei Beibehaltung eines optimalen Personen- und Produktschutzes erleichtern. Die Abb. 3.9.8a und b zeigen Reinraum-Arbeitsplätze mit einem Luftvorhang als Barriere.

Eine Weiterentwicklung dieser Systeme ist auch die in der Abb. 3.9.9 dargestellte Reine Werkbank mit einem per doppelter Düse erzeugten Luftvorhang

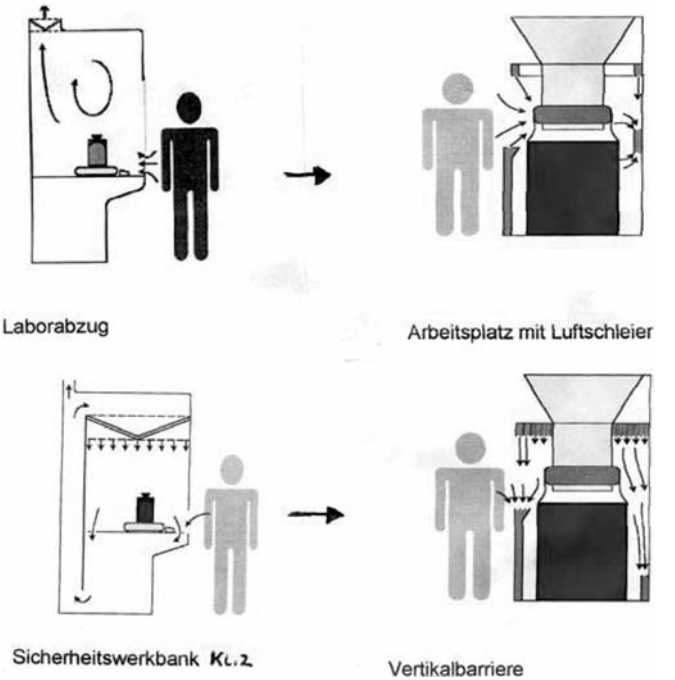


Abb. 3.9.8 Reinraum-Arbeitsplätze (Weiss, GWE).

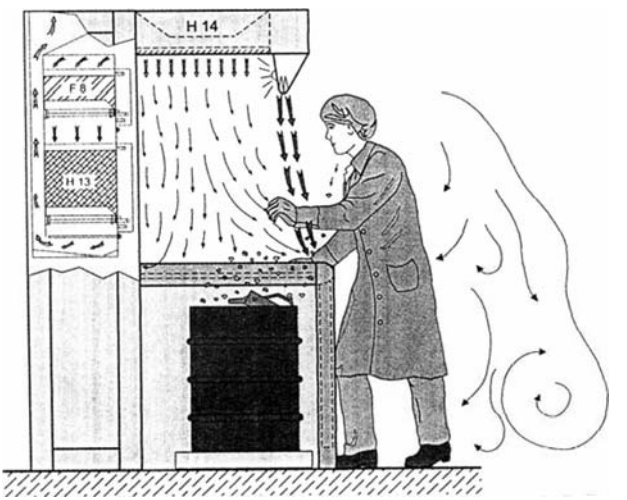


Abb. 3.9.9 Reine Werkbank (Weiss, GWE).

auf der Bedienseite nach dem Ejektorprinzip mit einer Absaugvorrichtung auf der Vorderseite. Der Prozessbereich der Reinen Werkbank wird per turbulenzarmer Verdrängungsströmung belüftet. Die turbulenzarme Zuluft des Prozessbereichs wird zusammen mit einem Teil der Luft aus dem Luftvorhang auf der Rückseite der Werkbank dem Umluftsystem zugeführt. Der Nachweis der Schutzfunktion der Gesamtanlage erfolgt gemäß Anbieter durch die Bestimmung der sog. Schutzfaktoren: Der Produktschutzfaktor gibt dabei den Faktor an, um den die Konzentration im Personalbereich die Partikelkonzentration im Produktbereich übersteigt. Der Personenschutzfaktor gibt dagegen den Faktor an, um den die Konzentration an luftgetragenen Partikeln im Produktbereich höher ist als im Personalbereich. Dabei wird über einen Aerosolgenerator Testaerosol in den Produktbereich aufgegeben und anschließend die Partikelkonzentration in beiden Bereichen mithilfe eines Partikelzählers erfasst. Der Quotient Partikelkonzentration im Produktbereich : Partikelkonzentration im Personalbereich ergibt den Personenschutzfaktor.

Parallel zur Einführung der Isolatortechnik in der Sterilherstellung (s. Abschnitt 3.9.4.3 „Isolatoren für das aseptische Arbeiten in der Pharmafertigung“) wurden in den letzten Jahren für die Nutzung im aseptischen Kernbereich ebenfalls Barrieresysteme (Restricted Access Barrier System = RABS) entwickelt, die sich von der konventionellen aseptischen Abfüllung durch fest verschlossene Trennwände mit eingebauter Handschuhtechnik unterscheiden. Die Transfersysteme entsprechen denen der Isolatortechnik. Die Reinraumluft des Abfüllbereichs strömt unterhab des Prozessbereichs frei in den umgebenden Sterilraum; der Abfüllbereich wird nach Reinigungsoperationen turnusmäßig oberflächendesinfiziert. Abbildung 3.9.10 zeigt eine solche RABS-Anlage für die Ampullenfüllung. Dieses System verbindet die Vorteile der Sicherheit eines Isolators mit einer höheren Verfügbarkeit, da zeitaufwändige Sterilisationszyklen wegfallen. Es ist in den letzten Jahren als dritte grundsätzliche Alternative neben der konventionellen (klassischen) Reinraumtechnik und der Isolatortechnik, wie im nächsten Abschnitt dargestellt, stetig auf dem Vormarsch.

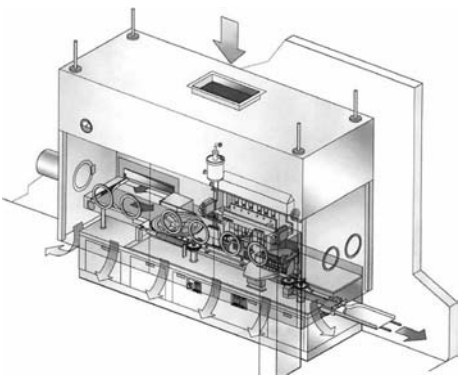


Abb. 3.9.10 RABS-Anlage (Bosch VM).

3.9.4 Isolatortechnik – Konzepte, Ausführungsvarianten, Abnahme und Qualifizierung

3.9.4.1 Definitionen, Anwendung, geschichtliche Entwicklung

Isolatoren in der Pharmazie werden wie folgt beschrieben: Pharmazeutische Isolatoren sind Reinraummodule, die physikalische Mittel benutzen, um ein räumlich definiertes Prozess- oder Arbeitsvolumen unter definierter Druckdifferenz gegenüber dem Bediener abzugrenzen. Unter „physikalischen Mitteln" können sowohl Einhausungen als auch unter einem definierten Druckgefälle stehende Spalten verstanden werden. Die Isolatorhülle kann sowohl aus einer Plastikhaut als auch aus festen Wänden bestehen, wobei erstere in letzter Zeit wegen Reinigungsprobleme und des schwierigeren Dichtheitsnachweises praktisch nicht mehr gebräuchlich ist. Die Strömungsverhältnisse im pharmazeutischen Isolator sind je nach reinraumtechnischer Erfordernis turbulenzarm oder turbulent. Der Materialtransfer zum und vom Isolator kann sowohl diskontinuierlich als auch kontinuierlich erfolgen. Im Falle des kontinuierlichen Materialtransfers müssen die Transportöffnungen ggf. zum Zwecke der Sterilisation des Isolatorinneren hermetisch abgedichtet werden können. An Zugangssystemen sind heute hauptsächlich Handschuhtechniken in Gebrauch und selten Halbmannanzüge.

Je nach Anwendungsfall unterscheidet man also

- betriebsmäßig offene, aber schließbare (!) und geschlossene Isolatoren,
- Festwand-Isolatoren als auch Isolatoren mit flexibler Hülle (meist aus PVC),
- Unterdruck- und Überdruckisolatoren,
- Isolatoren für die SPF-Tierhaltung, für mikrobiologische und biotechnische Anwendungen, für die aseptische Herstellung von Arzneimitteln, für den Arbeitsschutz bei hochwirksamen und toxischen Substanzen (meist in Pulverform).

Die Schutzziele der Isolatortechnik sind Arbeitsschutz und/oder Produktschutz, manchmal zusätzlich noch Schutz der Umgebung. Isolatoren wurden bereits in den 50er Jahren des vergangenen Jahrhunderts in der Kerntechnik zum Schutz des Menschen vor gefährlichen (radioaktiven) Stoffen eingesetzt, insbesondere dann, wenn das Handling mit Robotern nicht möglich war. Neben der Handschuhtechnik (glove technique) wurde auch vielfach die Halbmanntechnik (half suit) und die Vollmanntechnik (diving suit) eingesetzt. Die schützende Hülle bestand fast immer aus flexiblen PVC-Blasen. Nachdem das von LaCalhène entwickelte Doppeldeckelsystem zur arbeitssicheren Übergabe von Materialien allgemein verfügbar war, wurden zunächst biologische Sicherheitswerkbänke, später auch aseptische Abfüllbereiche mit dieser Schutztechnik ausgestattet. Das wegen der Flexibilität der Isolatorhülle nicht exakt definierbare Druckgefälle zur Außenwelt und der Reinigungsaufwand dieser Blasen wurden als GMP-Problem empfunden, sodass Ende der 80er Jahre Isolatoren mit starren Wänden gebaut wurden. Nachdem dann auch apparative Lösungen für die Übergabe stückiger Güter in den aseptischen Kernbereich verfügbar waren und die Verfahrenstechnik der

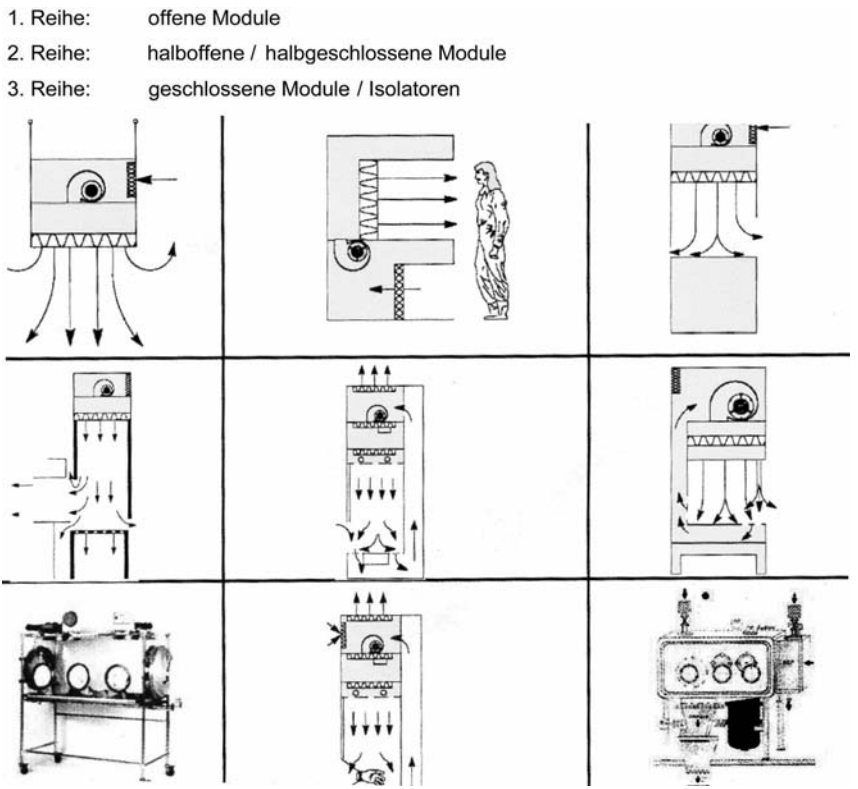


Abb. 3.9.11 Überblick Isolatoren (ICCCS 2004/Referat Sirch).

Reinigung und Dekontamination des aseptischen Prozessbereichs entwickelt und von den Arzneibehörden akzeptiert war, stand dem Durchbruch dieser Technik in der Sterilherstellung nichts mehr im Wege. Für die Handhabung von Kleinmengen (kg-Maßstab) pharmakologisch hochwirksamer, sensibilisierender und toxischer (z. B. zytostatischer) Arzneistoffe wurden parallel hierzu Unterdruckisolatoren gebaut. Die Entwicklung ihrer Peripherie (Reinigung, Beschickung, Entleerung etc.) ist noch im Gange. Isolatoren wurden aus der Modultechnik entwickelt und stellen hier sowohl halb offene/halb geschlossene als auch geschlossene Module dar. Abbildung 3.9.11 gibt einen Überblick.

3.9.4.2 Isolatoren in der Mikrobiologie, Biotechnik und bei der SPF-Tierhaltung der Pharma-Forschung

Bereits 1978 forderte die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) für das Arbeiten mit rekombinierten Nukleinsäuren biologische Sicherheitsbänke der Klasse 3 (Abb. 3.9.5, rechts), ausgestattet mit Handschuhtechnik und einem Transfersystem für kritische Materialien. Daneben wurden Querstrombänke

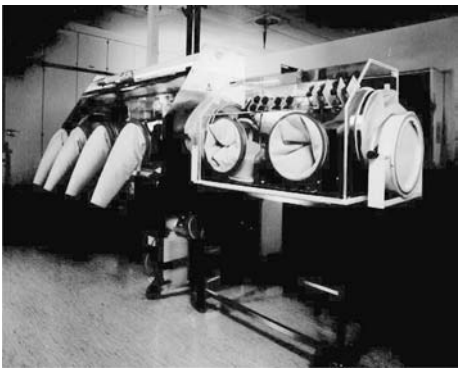


Abb. 3.9.12 Steriltestisolator (SKAN AG).

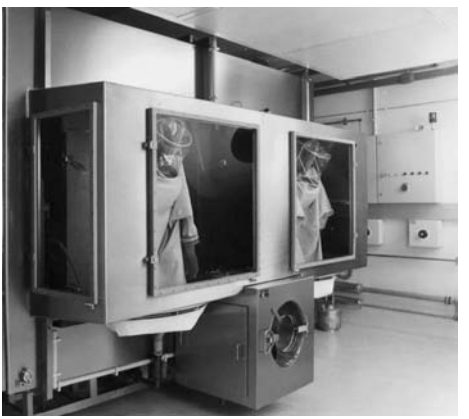


Abb. 3.9.13 Halbmanntechnik (Metall + Plastic).

und Reine Werkbänke im Umluftbetrieb mit Absaugungen auf der Arbeitsfläche und einer nach innen gerichteten konstanten Strömung für weniger kritische Arbeitsstoffe ausgerüstet (biologische Sicherheitswerkbänke Klasse 2 (Abb. 3.9.5, links). Bereits in der Einführungsphase der Isolatortechnik bei der aseptischen Herstelltechnik, d. h. etwa ab Mitte der 80er Jahre, haben auch die Mikrobiologen ihre Arbeitstechnik auf die Isolatortechnik umgestellt (Abb. 3.9.12). An solchen Isolatoren wurden auch die möglichen Alternativen zur Oberflächendekontamination von Isolatoren für die aseptische Abfüllung erprobt. Abbildung 3.9.13 zeigt die Anwendung der Halbmanntechnik für die Bedienung von Zentrifugen in der Biotechnologie.

Eine eigene und schon relativ lange geübte Anwendung von Isolatoren ist deren Nutzung in der SPF-Tierhaltung (SPF = Spezifisch Pathogen Frei) der Pharmaforschung. Derartige Isolatoren können sowohl flexible als auch – bei Gefahr des Verbisses – starre Kunststoffwände haben. Die Belüftung des Isolatorinneren erfolgt entweder durch HEPA-Kerzenfilter oder durch kleine Einzelventilatoren; die Abluft wird meist einer zentralen Entsorgung zugeführt. Abbildung 13.9.14 zeigt einen sog. Softwallisolator in doppelstockiger Ausführung.

Abb. 3.9.14 Softwallisolator (Metall + Plastic).

3.9.4.3 **Isolatoren für das aseptische Arbeiten in der Pharmafertigung**

Als wesentlicher Vorteil der Isolatortechnik gegenüber der konventionellen Reinraumtechnik wird beim aseptischen Arbeiten mit Sterilprodukten auch heute noch das mit anderen Methoden nicht erreichbare Sicherheitsniveau beim Schutz des Produkts, aber auch beim Arbeitsschutz gesehen. Aber erst bei Hochleistungsanlagen – möglichst mit einem Format! – und bei Installation mehrerer Anlagen wirkt sich der Mehraufwand bei der Investition und für die Oberflächendekontamination zugunsten der Isolatortechnik deutlich positiv aus, z. B. durch Ersparnisse bei den Ausbaukosten der Fertigungsstätte, bei der Raumlufttechnik und bei der Reinraumtechnik, höhere Personalverfügbarkeit und dem Entfall teurer Reinraumbekleidung.

Auch die Arzneibehörden stehen der Isolatortechnik positiv gegenüber, fordern aber erhebliche Anstrengungen bei der Qualifizierung von Isolatoranlagen. Diese werden in allen neuen Richtlinien zur Steriltechnik praktisch gleichlautend zitiert. Die technischen Anforderungen an Isolatoren für die aseptische Fertigung lassen sich zusammengefasst wie folgt charakterisieren:

- sichere und prüfbare Druckhaltung für den Isolator als auch für seine Transfersysteme,
- validierbare Tranfersysteme mit Betriebsvorschriften, sog. SOP,
- reinraum- und reinigungsgerechte Konstruktion inkl. spezieller Werkstoffe,
- validierbare Reinigungs- und (Oberflächen-) dekontaminationsverfahren,
- optimale Beschickung der Prozesszone mit den dort benötigten Komponenten,
- sicherer Ablauf der im Isolator ablaufenden Prozesse,
- hohes Maß an Arbeitssicherheit und Ergonomie und eine
- hohe Verfügbarkeit der Anlage (geringe Nebenzeiten).

Diese Anforderungen spezifizieren sich für die einzelnen Komponenten eines Sterilisolators wie nachstehend detailliert beschrieben.

Isolatorhülle und ihre Zugriffssysteme Reinigungsgerechte Gestaltung heißt glatte, leicht zugängliche Oberflächen, abgerundete Ecken, flächenbündig eingesetzte Fenster, durchkonstruierte Durchbrüche und Anschlüsse, totraumfreie Dichtungen.

Reinraumgerechte Gestaltung bedeutet an den Prozess angepasste Luftführung, gleichmäßige Durchströmung aller Bereiche mit $v > 0{,}2$ m/s, Vermeidung von Turbulenzen und strömungstechnischen Totzonen.

Die Anforderungen an das Containment, d. h. an die Druckhaltung lauten: definierter Druck, Werkstoffe mit definierter Lebensdauer, einfache und robuste Anschlüsse für die Transfersysteme, Dichtheit aller Durchführungen für Medien und Energien, gut dichtende Anschlüsse der Fenster und der Innenbeleuchtung sowie Beachtung einschlägiger EG-Richtlinien und -Normen und der nationalen Regeln zur Arbeitssicherheit und zur Ergonomie z. B. DIN 31000, Berücksichtigung des heutigen Stands von Wissenschaft und Technik und einschlägiger Erfahrungen auf diesen Gebieten.

Abbildung 3.9.15 zeigt Querschnitte durch einen nach diesen Grundsätzen gestalteten Isolator mit Doppelfenstertechnik für die aseptische Abfüllung von Vials.

Die Dimensionierung der Zugriffssysteme eines solchen Isolators wird heute nach Mockup-Studien vorgenommen. Für Werkstoffwahl bei den Handschuhen und die Prüfung der Handschuhtechniken wird seit kurzem die neue DIN EN ISO 14644-7 herangezogen.

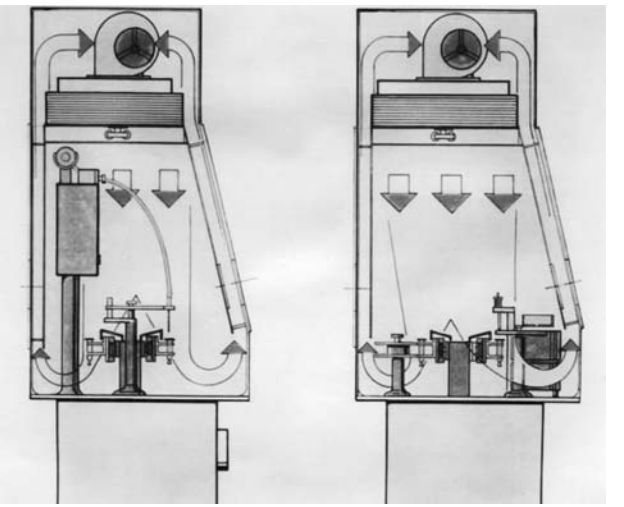


Abb. 3.9.15 Querschnitt Isolator (SKAN AG).

Transfersysteme Die Grundanforderungen lauten: kontaminationsfreie Übergabe der sterilen Güter, einfache sichere und schnell zu handhabende Andockvorrichtungen, robuste, ggf. zu sterilisierende Transferbehälter, verschleißfeste Dichtungen.

Gängige Methode für die diskontinuierliche Übergabe ist der offline dampfsterilisierbare Cr-Ni-Stahlbehälter mit hydrophobem Sterilbebelüftungsventil für feste Materialien wie Schläuche, Abfüllorgane etc. (Abb. 3.9.16a). Daneben gibt es eine Fülle von Varianten, wie z. B. sterilisierbare PP-Behälter für den Transfer von kleinen Gummistopfen für Einmalspritzen. Die Komponenten eines außen dekontaminierbaren Übergabesystems für sterile Pulver zeigt Abb. 3.9.16b.

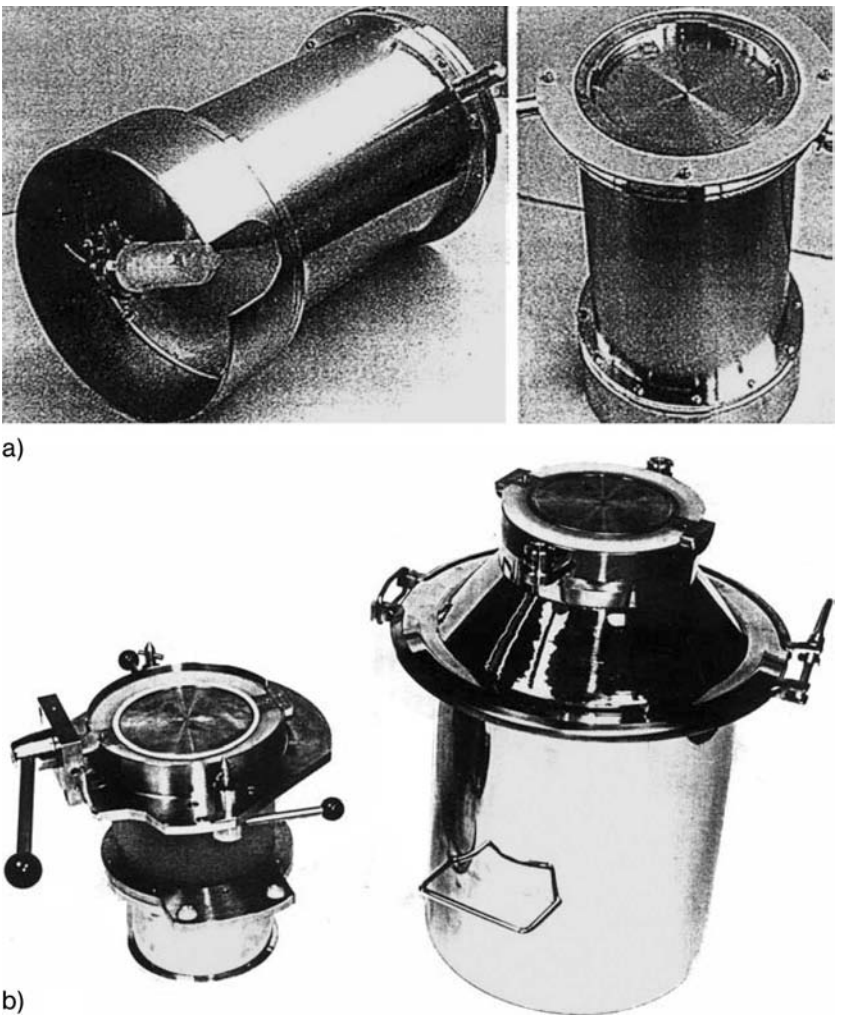


Abb. 3.9.16 Die Komponenten eines außen dekontaminierbaren Übergabesystems für sterile Pulver: **a** Cr-Ni-Stahlbehälter (BOSCH VM), **b** PP-Behälter (IMA SpA).

Modul für die Kaltsterilisation resp. Oberflächendekontamination des Isolatorinneren Passive Isolatoren, d.h. Isolatoren mit flexiblen Wänden und ohne definierte Druckdifferenz zur Außenwelt gehören in der aseptischen Technik mittlerweile der Vergangenheit an; der aktive, d.h. über seinen gesamten Querschnitt mit HEPA-filtrierter Luft beaufschlagte Festwandisolator macht heute weltweit über 95% aller in der aseptische Fertigung benutzten Isolatoren aus. Da diese Isolatoren wegen der in sie hineinragenden kontinuierlichen Transfersysteme betriebsmäßig offene Spalten haben, müssen die hier entstehenden Druckverluste durch das Belüftungssystem ausgeglichen werden. An den Spalten muss betriebsmäßig eine unumkehrbare Verdrängungsströmung („breach velocity" nach DIN EN ISO 14644) herrschen.

Außerhalb des Betriebs muss der Isolator turnusmäßig gereinigt und sterilisiert bzw. oberflächendekontaminiert werden. Hierzu müssen die Spalten der kontinuierlichen Transfersysteme hermetisch geschlossen werden und das Belüftungssystem muss den verschiedenen Sterilisationsphasen flexibel, d.h. mit stufenloser Regelung angepasst werden. In der Einführungsphase der Isolatortechnik wurde eine Vielzahl von Methoden zur Sterilisation getestet, insbesondere

- die Sprühmethode mit Wasserstoffperoxidlösung,
- die Verdampfung von Wasserstoffperoxid,
- der strömende Sattdampf,
- die Sprühmethode mit Peressigsäure,
- das Verdampfen von Formaldehyd,
- die Verwendung des in der Lebensmittelindustrie üblichen Chlordioxids und weitere Verfahren.

Die Methoden unter Verwendung von Peressigsäure und Formaldehyd schieden sehr schnell wegen ihrer Rückstandsproblematik aus; die „nassen" Methoden unter Verwendung von Wasserstoffperoxid und Wasserdampf erfordern eine aufwändige Trocknung, sodass heute fast nur noch das Verfahren zur Verdampfung von Wasserstoffperoxid für die Sterilisation des Isolatorinneren angewandt wird. Es ist nicht selektiv gegenüber Mikroorganismen, hat akzeptable Zykluszeiten, die Arbeitsschutzprobleme sind beherrschbar, und es gibt keinerlei Rückstands- und Umweltschutzproblematik.

Ein Standard-Dekontaminationszyklus sieht heute wie folgt aus:

- Trocknung des Isolatorinneren auf rF < 20%: 10 min,
- Aufbau der gewünschten Wasserstoffperoxidkonzentration: 20 min,
- übliche Sterilisationszeit: 30 min,
- Belüftung bis zu einer Wasserstoffperoxidkonzentration von 5 ppm: 40 min,
- Auslüftzeit bis MAK-Wert von 1 ppm: abhängig vom Apparat: 120 min.

Abbildung 3.9.17 zeigt das Verfahrensschema einer in den Isolator integrierten Wasserstoffperoxidsterilisation mit Dosierpumpe.

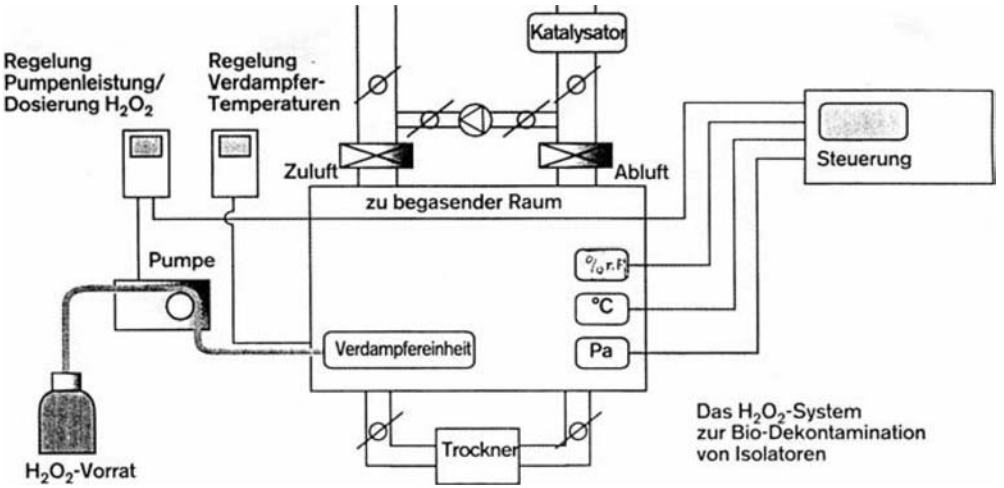


Abb. 3.9.17 Isolator mit integrierter Wasserstoffperoxidsterilisation (SKAN AG).

Monitoring- und Dokumentationssysteme Die oben erwähnten Regelwerke fordern zur Steuerung und Überwachung der isolatorspezifischen Betriebsbedingungen die Erfassung, Regelung und Dokumentation folgender Parameter: Druckdifferenzen, Reinraumbedingungen (Partikelzahlen, Strömungsgeschwindigkeit, -verteilung und -richtung), Sterilisationsbedingungen (Konzentration des Sterilisiermittels, Zeit- und Temperaturverlauf, relativer Feuchteverlauf), Dichtheit des Isolators und Sicherheit der Arbeitsschutzeinrichtungen. Darüber hinaus werden routinemäßige Überprüfungen der HEPA-Filter und ein routinemäßiges mikrobiologisches Monitoring verlangt.

Die meisten dieser Isolatoranlagen werden bei der aseptischen Abfüllung von flüssigen und pulverförmigen Parenteralia eingesetzt. Solche aseptischen Abfüllanlagen müssen eine reinigungs- bzw. sterilisationsgerechte und reinraumgerechte Konstruktion aufweisen: Das erfordert z. B. eine sauber ausgebildete Wanne von bester Oberflächenqualität mit definiertem Gefälle und dichten Durchführungen unterhalb der Abfüll- und Verschließorgane, eine strömungsgünstige Konstruktion aller Prozessteile ohne Totzonen, die Vermeidung von nicht durchströmten Bereichen im aseptischen Kernbereich, beste Werkstoffe definierter Qualität und nicht zuletzt eine ergonomische Ausführung, die in Mockup-Studien vor dem Bau dieser Anlagen festgelegt wird. Abbildung 3.9.18 zeigt den Festwandisolator einer halbautomatischen Abfüllmaschine für Plastikbeutel mit angeflanschten diskontinuierlichen Transfereinheiten für leere und abgefüllte Beutel. Abbildung 3.9.19 zeigt das Innere einer 8-stelligen Hochleistungsabfüllmaschine für Ampullen. Die Abfüllung von sterilen Zytostatika (hier: Abfüllung von Vials) erfordert gegenüber der Umwelt hinter der Abreinigungseinheit der abgefüllten und verschlossenen Rollrandfläschchen eine Druckfalle (hier: –10 Pa) vor der Weiterverarbeitung (Abb. 3.9.20).

Abb. 3.9.18 Festwandisolator (Metall + Plastic).

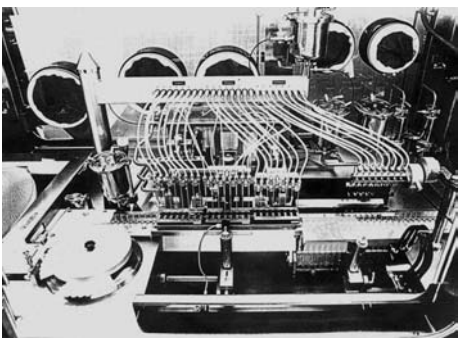


Abb. 3.9.19 Eingehauste Hochleistungsabfüllmaschine (Bosch VM).

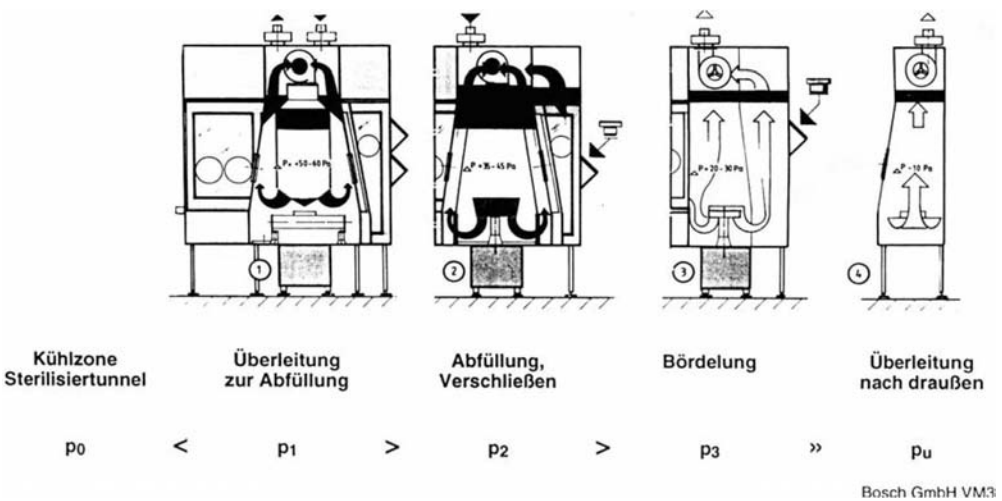


Abb. 3.9.20 Druckstufenkonzept (Bosch VM).

Die Reinraumqualität des Isolatorumfelds war lange Zeit Gegenstand von Diskussionen. Nach einer vor kurzem durchgeführten Erhebung hat das „Siting" von Sterilisolatoren zu 70% die Qualität ISO 8 und zu 20% die Qualität ISO 7 (DIN EN ISO 14644-1). Die Notwendigkeit dieser Einstufung muss bei der Validierung nachgewiesen werden.

Das vielstufige Prüf- und Abnahmeprocedere eines Isolatorsystems für eine aseptische Parenteraliaabfüllung wird üblicherweise durch die Planungs-Qualifizierung (DQ) eingeleitet, bei der die betrachteten konstruktiven Alternativen mithilfe einer Risikoanalyse – beispielsweise mit Hilfe der FMEA-Methode, bewertet werden. Das gewählte Konzept wird anschließend hinsichtlich seiner Anforderungen im betrieblichen Lastenheft beschrieben. Der Anlagenhersteller beschreibt daraus unter Einschluss aller sonstigen Vereinbarungen bei Vertragsabschluss die Ausführungsspezifikationen in seinem Pflichtenheft.

Die Vorabnahme im Herstellerwerk (FAT = Factory Acceptance Test) umfasst insbesondere Prüfungen, die an der fertig installierten Anlage nicht mehr ohne weiteres durchgeführt werden können. Die Feststellung des Lieferumfangs beim pharmazeutischen Hersteller (SAT = Site Acceptance Test) beinhaltet insbesondere die Prüfung auf die Arbeitsschutzkriterien, die Verifizierung der Schnittstellen zur Anlagenumgebung und die Prüfung auf Reinraumtauglichkeit.

Die wichtigsten Kriterien der anschließenden Installations-Qualifizierung (IQ) sind die Prüfung auf Vollständigkeit, Maßhaltigkeit und die spezifizierte Fertigungsgüte, die Verifizierung aller zur Funktion notwendigen Komponenten; außerdem die zur Inbetriebnahme notwendige Dokumentation, die Schulungsmaßnahmen für das Personal des Betreibers und – als Übergang zur nächsten Qualifizierungsstufe – die Kalibrierung der prozessrelevanten MSR-Technik.

Die anschließende Funktions-Qualifizierung (FQ, auch als OQ = Operational Qualification bezeichnet) als entscheidende Abschlussprüfung der an den Nutzer zu übergebenden Anlage enthält Verifizierungen und Prüfungen gemäß und in Anlehnung an die Regeln der Technik, wie z. B. die ISO 14644/Reinraumtechnik und die Prüfung und Darstellung projektspezifischer Funktionalitäten, wobei insbesondere zu nennen sind:

- vereinbarte Luftströmungsgeschwindigkeiten und Berechnung von Luftwechseln,
- Leckteste aller HEPA-Filter nach ISO 14644-3 bzw. VDI 2083-3,
- Strömungsvisualisierung im Betriebszustand und im Zustand der Dekontamination,
- Reinraumbedingungen/Partikelzahlen gemäß ISO 14644-3 bzw. VDI 2083-3,
- vereinbarte Druckdifferenzen in allen Produktionszuständen und bei der Biodekontamination,
- Nachweis der unumkehrbaren Strömung an betriebsmäßig offenen Spaltöffnungen,
- Prüfung der sicheren Funktion der diskontinuierlichen Transfersysteme und Sichtung der zugehörigen Betriebsvorschriften (SOP),
- Leckprüfung mittels Druckbeaufschlagung gemäß ISO 14644-7/Anhang E 2 oder quantitative Leckprüfung, wenn spezifiziert nach ISO 14644-7/Anhang E 3,

- Funktion der Handschuhprüfeinrichtungen nach ISO 14644-7 und Sichtung der zugehörigen SOP,
- Funktion der Handschuhwechseleinrichtungen unter Einbeziehung der zugehörigen SOP,
- Prüfung des Überdrucks in Richtung Isolatorumgebung bei allen Betriebsarten,
- Handschuhabrisstest nach ISO 14644 7: Strömung durch das spontan geöffnete Handschuhloch mit vereinbarter Geschwindigkeit, gemessen per Anemometer,
- Funktion aller Überwachungs-, Steuer-, Warn-, Alarm- und Stoppeinrichtungen für das Isolatorsystem, ggf. auch vereinbarter Notbetrieb,
- Funktion des Gaswarngeräts für die Konzentration von Wasserstoffperoxid/ MAK-Wert-Anzeige,
- Prüfung auf ordnungsgemäßen Ablauf der Biodekontamination gemäß Lastenheft:
  - Dauer und Charakteristika der einzelnen Phasen/Kurvenverläufe,
  - Notprogramm bei Störungen etc.,
  - Zyklus unter Berücksichtigung der Parameter relative Feuchte und Temperatur über die gesamte Prozesszeit
  - Verbrauch Wasserstoffperoxid absolut und über die Zeit
  - Warn- und Alarmwerte von wichtigen Parametern.

Bei der Leistungs-Qualifizierung des Nutzers (PQ = Performance Qualification) wird der Prozess der Biodekontamination nach den Vorgaben des Mikrobiologen untersucht und die Abfüllung von Nährmedien unter Betriebsbedingungen bei Anwesenheit des Personals als Simulation des eigentlichen Abfüllvorgangs durchgeführt.

3.9.4.4 Isolatoren in der Produktion von Kleinmengen hochwirksamer Arzneistoffe und bei der Handhabung gefährlicher Substanzen

Gründe für den Einsatz von Isolatoren für die Endstufen der Produktion von Kleinmengen pharmakologisch hochwirksamer, sensibilisierender und toxischer (z. B. zytostatischer) Arzneistoffe sind der Arbeitsschutz, der Schutz der unmittelbaren Umgebung solcher Produktionsschritte und daneben auch GMP-Gründe, wie die Vermeidung von Produktverunreinigungen und Kreuzkontamination. Klassische, d. h. mittels Partikelzahlen definierte Reinraumbedingungen und keimarme Umgebung spielen hier meist eine untergeordnete Rolle. Der notwendige Arbeitsschutz wird in der Regel durch die Festlegung von TRK-Werten (TRK = Technische Richtkonzentration) in mg/m^3 bzw. ng/m^3 für die im unmittelbaren Arbeitsbereich des zu planenden Isolators auftretenden Aerosole definiert. Soweit – z. B. bei neu synthetisierten Substanzen – noch keine gesicherten Grenzwerte vorliegen, werden Grenzwerte verwandter Stoffe herangezogen und meist noch mit einem Sicherheitsabschlag versehen. In der Literatur finden sich je nach Giftigkeit der gehandhabten Stoffe TRK-Werte zwischen eini-

gen und 1000 ng/m^3 (= 1 µg/m^3) Arbeitsumgebung. Für Stäube am Arbeitspatz hat die BG Chemie ein Klassifizierungssystem eingeführt, das vier Klassen von Staubrichtwerten kennt:
G1 > 1 mg/m^3,
G2 = 0,1–1 mg/m^3,
G3 = 0,001–0,1 mg/m^3 und
G4 < 0,001 mg/m^3.

Im internationalen Sprachgebrauch wird darüber hinaus die Arbeitsschutzsituation mit dem OEL-Wert (Occupational Exposure Limit) bewertet.

Die hohen Arbeitsschutzanforderungen gehen oft einher mit hohen Auflagen zum Umweltschutz, sodass das definierte Containmentniveau – ausgedrückt als Fahrweise unter ständigem Unterdruck – zu den wichtigsten Anforderungen solcher Isolatoren gehört. Weitere Anforderungen sind insbesondere

- die kontinuierliche sichere Überwachung des Containments,
- die gute Reinigbarkeit des Isolators und seiner Peripherie auf ein definiertes Niveau (Einsatz von Handreinigungsgeräten als auch von Cleaning-in-place-Systemen),
- die Konstruktion von Dichtungen, Durchführungen und Versiegelungen,
- die definierte Werkstoffqualität aller Bauteile entsprechend der vorgesehenen Beanspruchung,
- leckprüfbare Zugriffssysteme,
- robuste Transfersysteme mit sicherer und dichter Andockung,
- den Betriebsbedingungen und der Gefährlichkeit der Stoffe angepasste Abfallentsorgungssysteme,
- mikrofiltrierte Medienzufuhr mit Dichtigkeits- und Leckprüfeinrichtungen und
- ggf. auch eine überwachte Inertisierung.

Der Entwurf solcher Isolatoren wird üblicherweise mit der Planungs-Qualifizierung (DQ = Design Qualification) abgeschlossen, die auch eine Risikobetrachtung beinhaltet. Bei besonders kritischen Anlagen wird hierzu z. B. die FMEA-Methode angewandt, die auch zur quantitativen Bewertung von zur Auswahl stehenden alternativen Lösungsansätzen taugt.

Isolatoren in der oben beschriebenen Form werden insbesondere für folgende verfahrenstechnische Grundoperationen bei der Beschickung oder im Anschluss an die eigentliche Synthese, die in chemischen Reaktoren abläuft, eingesetzt:

- Gebindeentleerung in den Reaktor,
- Entleerung eines Reaktors und Beschickung des Folgeapparats,
- Wägeschritte,
- Probenahmen,
- Mischen und Compoundieren,
- Mahlen,
- Abfüllung mit und ohne Dosierung.

Für diese Operationen wird am und im Isolator eine Vielzahl von Hilfseinrichtungen gebraucht, wie

- Transferschleusen,
- Andocksysteme und Transfercontainer,
- Dosiergeräte und Waagen,
- Fass-, Dreh- und Kippeinrichtungen,
- Hebehilfen,
- Schweißeinrichtungen u. a.

Entsprechend der Vielzahl von chemischen, thermischen und mechanischen Belastungen im Isolator und an seiner Peripherie kann keine allgemein gültige Spezifikation für seine Bauelemente und insbesondere auch nicht für die einzusetzenden Werkstoffe erstellt werden.

Im Folgenden werden aber einige typische Spezifikationsbeispiele aufgezählt:

- Metallteile meist in Werkstoff 1.4571 geschliffen oder in Werkstoff 1.4404 poliert,
- Sichtscheiben in Sicherheitsglas, Isolierglas, Acrylglas oder Polycarbonat, ggf. mit kratzfester Beschichtung,
- Dichtungen in EPDM, Silikon, Viton, PTFE u. a.,
- Ventile als Kugelhähne, Kegelhähne, Membran- und Scheibenventile, jeweils abhängig vom geforderten Reinheitsgrad nach der Reinigung bzw. von der Verwendung des Isolators als Monoprodukt- oder Multipurpose-Anlage,
- Reinigungseinrichtung entweder als Schlauch mit Spritzpistole und/oder Cleaning-in-place-Anlage,
- Medienfilter: üblich sind Vorfilter F 6 nach DIN EN 779, Hauptfilter H 14 nach DIN EN 1822; Filterwechsel nach dem Wechselsackverfahren oder (bei Patronenfiltern) nach dem Durchschiebeverfahren mit einem Ausschleusbeutel,
- Handschuhtechnik, Handschuhwerkstoffe: Stulpen meist in PVC, Handschuhe wahlweise aus Butylkautschuk, Neopren, EPDM, Polyethylenchlorosulfon,
- kontaminationsfreie Wechseltechnik, z. B. durch Einsatz der Durchschiebetechnik,
- Druckhaltesystem und definierte Dichtheit, wie in DIN EN ISO 14644-7 beschrieben oder wie projektspezifisch vereinbart,
- Monitoring und Überwachungseinrichtungen: projektspezifische Festlegungen.

Das mehrstufige Abnahme- und Qualifizierungsprocedere von Arbeitsschutzisolatoren unterscheidet sich in seinem prinzipiellen Aufbau nicht von der Vorgehensweise, wie oben bei den Sterilisolatoren beschrieben. Die DQ basiert auf einer sorgfältigen Risikoanalyse, z. B. nach der FMEA-Methode.

Die IQ enthält die Prüfung auf Vollständigkeit, Fertigungsgüte, Maßhaltigkeit und notwendige Dokumentationen für eine sichere Inbetriebnahme.

Die FQ beinhaltet insbesondere die Kalibrierung der prozess- und sicherheitsrelevanten MSR-Einrichtungen, die Überprüfung der Funktion von Sicherheits-

Abb. 3.9.21 Arbeitskammer nach Reinigung (ART GmbH).

einrichtungen, von allen Bedienelementen einschließlich der Ein- und Ausschleusung von Materialien und Geräten und der Ausschleusung von Abfall, Funktionsprüfungen von Routinebetriebs-, Stör- und Alarmmeldeeinrichtungen, Messungen an den HEPA-Filtern, an den lufttechnischen Anlagen, den Handschuhen (Handschuhwechsel, Prüfung auf Dichtigkeit und Abrisstest nach ISO), an der Überwachung der Dichtheit des Isolators und, wenn vereinbart, auch die Überprüfung einer vorgegebenen Reinheitsklasse nach ISO. Den Abschluss dieser Prüfungen bildet ein komplettes Reinigungsprogramm nach gezielter Verschmutzung mit anschließender Trocknung. Das 100%ige Bestehen aller dieser Prüfungen ist unabdingbare Voraussetzung für die Inbetriebnahme der Isolatoranlage. Die vier folgenden Abbildungen zeigen einige spezielle Details aus der Isolatortechnik zum Arbeitsschutz bei hochwirksamen Produkten. Abbildung 3.9.21 gibt einen Blick in das noch nasse Isolatorinnere nach einer Reinigung: links eine Transferschleuse, in der Mitte eine Waage und rechts die Zuführung für die zu bearbeitenden Gebinde; Oberfläche in Werkstoff 1.4404 geschliffen, $Ra < 0{,}6\ \mu m$. Die Abb. 3.9.22 zeigt einen Arbeitsschutzisolator von innen: links der klappbare Deckel eines RTP-Ports, darunter der Ablauf der „Bodenwanne“, rechts eine Waage. In der Abb. 3.9.23 sind auf der linken Seite zwei Tubing-Systeme für das Ausschleusen von bearbeiteten Gebinden zu sehen; in Abb. 3.9.24 die Verbindung einer Sicherheitswerkbank Klasse 2 (links) mit dem Arbeitsisolator (rechts) per Transferschleuse in der Mitte.

Drei weitere Bilder stellen komplette Arbeitschutz-Isolatoranlagen, wie oben beschrieben, dar: Abb. 3.9.25 zeigt das Schema eines Isolators zur dosierten Beschickung eines Reaktors mit Sackware; Abb. 3.9.26 einen Arbeitsschutzisolator mit Plastik-Transferbehälter und zwei Handschuhen; im Hintergrund rechts oben die Pistole zur Handreinigung. In der Abb. 3.9.27 ist ein Unterdruckisolatorsystem für das arbeitssichere Compoundieren von Radiopharmaka zu sehen.

Abb. 3.9.22 Arbeitsschutzisolator Arbeitskammer (ART GmbH).

Abb. 3.9.23 Arbeitsschutzisolator Tubing-Systeme (ART GmbH).

Abb. 3.9.24 Verbindung Sicherheitswerkbank und Arbeitsschutzisolator (ART GmbH).

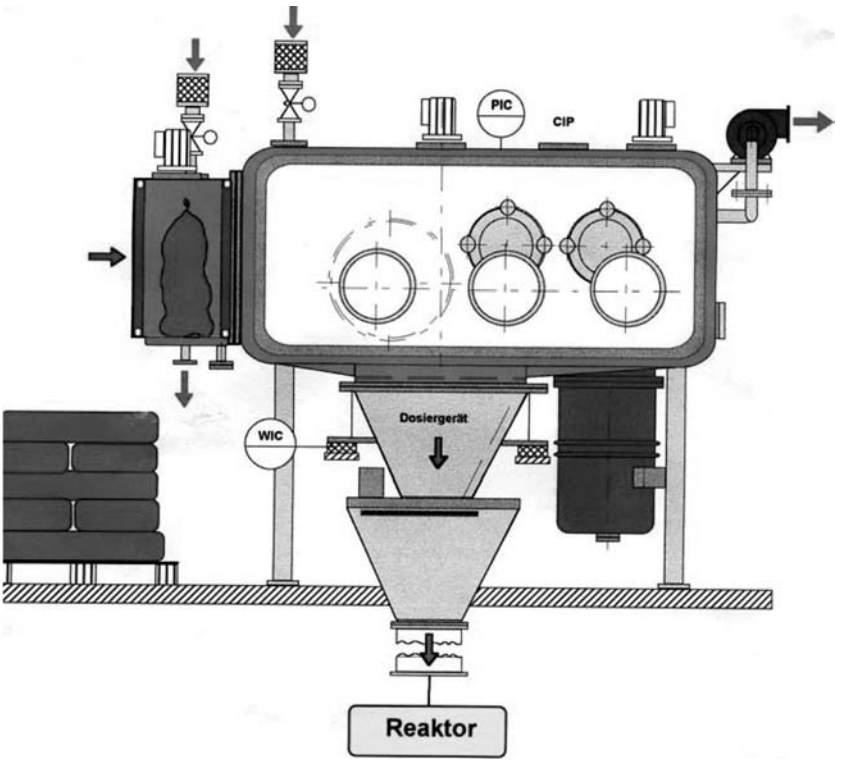


Abb. 3.9.25 Beschickung Reaktor (Waldner GmbH & Co Kg).

Abb. 3.9.26 Arbeitsschutzisolator mit Kunststoff-Transferbehälter (ART GmbH).

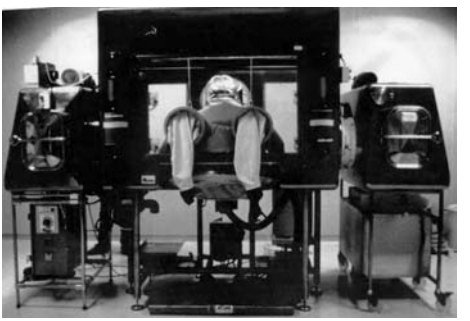


Abb. 3.9.27 Arbeitsschutzisolator Compoundieren Radiopharmaka (LaCalhène).

3.9.5 Standardisierung Reinraumtechnik/Stand 2005

Seit Mitte der 90er Jahre des vergangenen Jahrhunderts wurden national beim VDI als auch international bei CEN und ISO die Bemühungen um eine Standardisierung der Reinraumtechnik verstärkt. Ausfluss dieser Bemühungen sind insbesondere die ISO-Normenreihen ISO 14644-1 bis -8/Cleanrooms and associated controlled environments und ISO 14698-1 bis -2/Biocontamination (beides auch als DIN EN ISO in Deutsch erhältlich), die DIN EN 12469/Leistungskriterien für mikrobiologische Sicherheitswerkbänke, die DIN 12980/Sicherheitswerkbänke für Zytostatika und die zum Teil vollkommen überarbeiteten VDI-Richtlinien 2083-1 bis -15/Reinraumtechnik (einige wenige befinden sich derzeit noch im Entwurfsstadium), die oft als Arbeitspapier bei der ISO-Normung genutzt wurden, sodass grundlegende Widersprüche zwischen beiden Richtlinienreihen nicht existieren; die VDI-Richtlinien sind in der Regel als Ergänzung und als praktische Arbeitsanweisungen zu den normierenden Aussagen von ISO zu sehen.

3.9.6 Literatur

3.9.1 Gail L, Hortig HP (1977) Die Integration der Laminar-Flow-Technik in die Raumbelüftung. Pharm Ind 39:265–268

3.9.2 Sirch E (1992) Das Systemdenken in der Reinraumtechnik. Pharm Ind 54:186–195

3.9.3 Gail L, Hortig HP (2004) Reinraumtechnik, 2. Aufl. SpringerVerlag Berlin Heidelberg

3.9.4 ICCCS 2004/Internationaler Reinraumkongress im September 2004, Bonn. Herausgeber: VDI Düsseldorf, VDI – Gesellschaft Technische Gebäudeausrüstung

3.10 Produktion steriler Arzneiformen – Aseptische Fertigung mittels H_2O_2-Dekontamination

Udo J. Werner

3.10.1 Bedeutung der Anlage im Prozessablauf der Herstellung

Die H_2O_2-Gasdekontamination erweist sich zwischen 4 °C und 80 °C als hochwirksam gegen Mikroorganismen und deren Sporen. Sie wird zur Dekontamination in Reinräumen, flexiblen Isolatoren, automatischen Fülllinien, kontinuierlichen Produktionslinien, Bio-Sicherheits-Werkbänken, Sterilitätstestisolatoren sowie Material- und Personalschleusen eingesetzt.

Zur Bereitstellung von Anlagen zur aseptischen Produktion ist eine keimfreie Zone zu gewährleisten. Besonders in der Isolatortechnologie setzt man seit Beginn der 90er Jahre auf die Dekontamination aller Isolator- und Maschinenoberflächen mittels H_2O_2-Gas. Es ist wichtig festzuhalten, dass das Gas nur an den Stellen wirken kann, an die es geleitet wird. Abgedeckte Stellen oder übereinandergestapelte Beladungen können nicht effizient behandelt werden.

Bereits als sporizides Desinfektionsmittel in der Lebensmittelindustrie – seit Mitte der 50er Jahre als Nasssprühverfahren in der Abfüllung von Milch- und Obstsäften – eingesetzt, ist die Oberflächendekontamination mittels H_2O_2-Gas aktueller Stand der Technik in der Pharma- und Medizintechnik.

3.10.2 Definition

Oberflächendekontamination mittels H_2O_2-Gas = Erzeugung eines keimfreien Umfelds für die aseptische Produktion durch Behandlung aller Oberflächen mit H_2O_2-Gas. Ziel ist eine sichere und wiederholbare Abreicherung von Mikroorganismen und deren Sporen an Maschinenteilen und Raumoberflächen.

Bereits getestete Keime und Mikroorganismen zur Behandlung mit H_2O_2-Gas:

- Bakterien: 1 µm
- Pilze: 10–20 µm
- Hefen: 10–100 µm
- Algen: 10–100 µm
- Mykozeten
- Viren
- Phagen
- Sporen: 0,1 µm.

3.10.3 Beschreibung des Geräts, der Maschine und der Anlage

Mithilfe eines Gasgenerators wird aus einer Wasserstoffperoxidlösung (30%/35% oder 50%) ein H_2O_2-haltiges Luft-/Gasgemisch erzeugt und in den zu behandelnden Raum eingeblasen. Diese wasserstoffperoxidhaltige Warmluft ist über die Einwirkzeit sporizid.

Die Wasserstoffperoxidlösung wird kontinuierlich verdampft und in einen HEPA-gefilterten und entfeuchteten Luftstrom geblasen zur Einbringung in ein geschlossenes oder offenes System.

Bei einem geschlossenen System wird das Gas über den Gasgenerator oder ein Zusatzgebläse rezirkuliert und ergänzt. Es entsteht eine Mischung aus zerfallendem und neu generiertem H_2O_2-Gas.

Bei einem offenen System wird das Gas kontinuierlich zugeführt und durchläuft den zu begasenden Raum nur einmalig. Das Gas wird über eine Abluftleitung direkt abgeführt.

Die kontinuierliche Zufuhr von frischem H_2O_2-Gas erlaubt einen Zyklus ohne Durchmischung und Zerlegung des eingesetzten Gases, d. h. es wird immer unverbrauchtes Gas zugeführt.

Die Expositionszeit des Gases im Raum wird mithilfe von Bioindikatoren bestimmt, um den geforderten Dekontaminationsgrad wiederholbar zu erhalten. Nach der Begasungszeit erfolgt die Gaszerlegung und Spülung mit Frischluft oder über Katalysatoren auf den zulässigen Restgasgehalt. Ein Dekontaminationszyklus läuft allgemein in drei Phasen ab:

1. Vorbereitung/Trocknungsphase

   In der Vorbereitung/Trocknungsphase erfolgt die Setzung auf die Ausgangsparameter für die Dekontamination. Ziel ist eine gleichbleibende Vorbereitung des Raums, es kann z. B. gekühlt oder geheizt werden. Die Raumluft wird vorgetrocknet, um eine Nasskondensation des verdampften H_2O_2 zu vermeiden. In dieser Phase erfolgt keine Zufuhr von H_2O_2-Gas in den zu dekontaminierenden Raum. Die Anfangsrestfeuchte und die Starttemperaturen in der Trocknungsphase sind für jedes Raumvolumen separat festzulegen.

2. Konditionierungsphase/Sterilisationsphase
   In der Konditionierungsphase/Sterilisationsphase wird das H_2O_2-Gas in vorprogrammierten Mengen in den Raum eingebracht, um möglichst rasch die zur Sterilisation benötigte Konzentration und relative Luftfeuchte zu erlangen. Das Erreichen einer Basiskonzentration stellt die Plattform für die Sterilisationszeit dar. In der Sterilisationsphase wird die Gaskonzentration auf diesem Plateauwert gehalten, d. h. dass das über Oberflächen und Zerlegung verbrauchte H_2O_2-Gas wird ständig ersetzt.
   Die Effektivität des Gases im Raum wird mithilfe von Bioindikatoren bestimmt, um den geforderten Dekontaminationsgrad wiederholbar zu erhalten. Gemäß US Pharmacopoeia und European Pharmacopoeia sind biologische Bioindikatoren mit *Geobacillus stearothermophilus* als Testkeim für die Behandlung mit H_2O_2-Gas vorgegeben (ATCC 12980 oder ATCC 7953, ATCC = American Type Culture Collection). Verschiedene Trägermaterialien für die Bioindikatoren (Papier, Plastikfaser, Glas) führen zu unterschiedlichen Expositionszeiten. Üblicherweise werden Edelstahlplättchen als Trägermaterial eingesetzt.
3. Belüftungsphase/Aeration
   In der Entlüftungsphase wird das H_2O_2-Gas aus dem Raum entfernt, indem die Gaszufuhr aus dem Generator abgestellt und die Raumluft über HEPA-gefilterte Frischluft und/oder Katalysatoren geleitet nach außen gespült wird. Die Belüftung ist abgeschlossen, wenn die Konzentration des H_2O_2-Gases im Raum unter den geforderten Restgasgehalt gesunken ist. Der zulässige Personalexpositionswert für H_2O_2-Gas liegt derzeit (2005) bei 1 ppm (MAK-Wert = Maximale Arbeitsplatz Konzentration) über eine Schichtlänge von 8 Stunden.

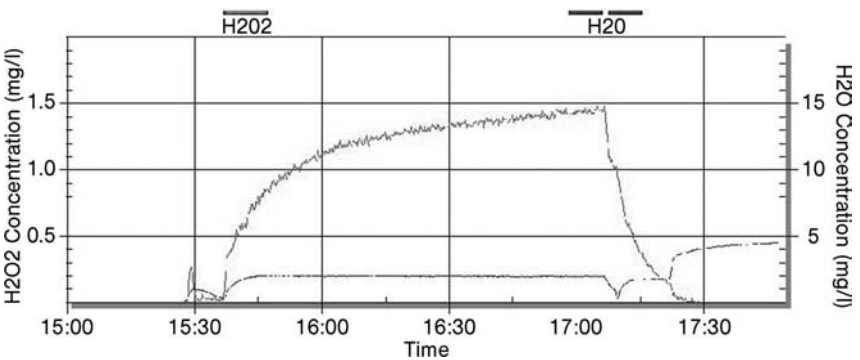


Abb. 3.10.1 Verlaufskurve für Gaskonzentration und Wassergehalt während eines Sterilisationslaufs (Quelle: MBS).

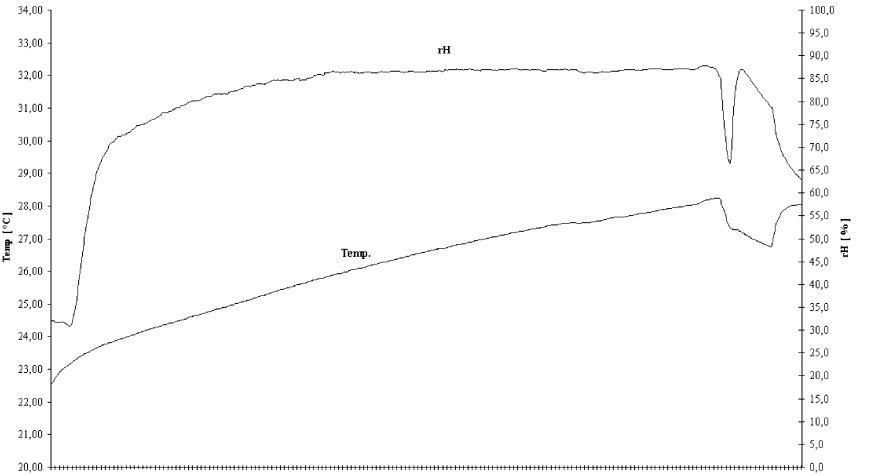


Abb. 3.10.2 Verlaufskurve für Temperatur und relative Luftfeuchte in einem Isolator während eines Sterilisationslaufs (Quelle: MBS).

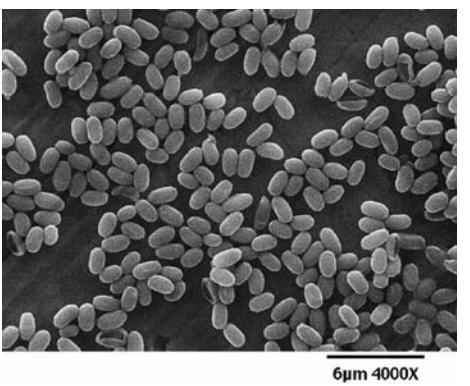


Abb. 3.10.3 Elektronenmikroskopvergrößerung von Sporen auf Edelstahlträger nach Aufreinigung der Sporensuspension (Quelle: Apex Laboratories Inc.).

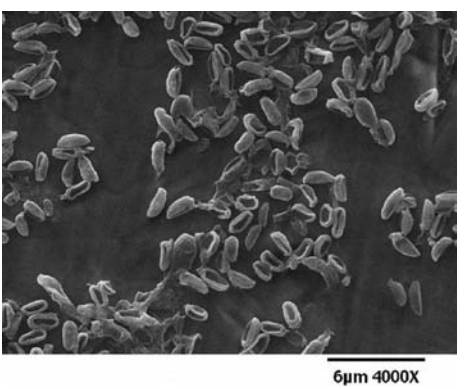


Abb. 3.10.4 Elektronenmikroskopvergrößerung von Sporen auf Edelstahlträger ohne Aufreinigung der Sporensuspension (Quelle: Apex Laboratories Inc.).

Tabelle 3.10.1 Typische Zeiten für die Begasung mit H_2O_2-Gas.

Applikation	Phase	Dauer
Sterilitätstestisolator 1–2 m^3 Volumen	Vorbereitung Sterilisation Belüftung	10–30 min 10–60 min 30–180 min
Füllisolator 4–12 m^3 Volumen	Vorbereitung Sterilisation Belüftung	15–30 min 90–150 min 60–240 min
Raumbegasung 6–40 m^3 Volumen	Vorbereitung Sterilisation Belüftung	10–30 min 3–6 h 3–8 h
Transferschleuse 4–12 m^3 Volumen	Vorbereitung Sterilisation Belüftung	10–30 min 30–150 min 30–240 min

3.10.4
Spezifische pharmazeutische Anforderungen an die Anlage

Aufgrund der MAK von 1 ppm empfiehlt es sich, den Bedienerraum der unmittelbar an den begasten Raum/Isolator angrenzt und in dem Personen anwesend sind, online mit einer Wasserstoffperoxidsonde zu überwachen. Geräte stehen hierfür von der Fa. Dräger und der Fa. ATI mit Gaswarnsystem zur Langzeitüberwachung zur Verfügung.

Zur Beachtung sei angegeben, dass Reinigungsmittel und Chemikalien auf Ausschlag zu überprüfen sind. Auch die relative Luftfeuchte spielt bei der Messung der Gaskonzentration mit chemisch-elektronischen Sensoren eine wesentliche Rolle.

Geräte für die Online-Überwachung stehen zur Verfügung und ergeben Messwerte in den Bereichen 70–7000 ppm (NIR-Geräte von Rosemount/Guided Wave/Dräger HC Sensor und ATI C16 PortaSens).

Bei der Begasung von HEPA-Filtern spielt die Belüftungszeit eine entscheidende Rolle für die Dauer der Dekontamination. Bedingt durch die großen Oberflächen kommt es zu einer Anreicherung des H_2O_2-Gases im Filter. Reinen Dekontaminationszeiten von 30 min stehen Belüftungszeiten von bis zu 12 h gegenüber.

Die Validierbarkeit eines Verfahrens ist für seinen Einsatz in der pharmazeutischen Industrie eine Grundvoraussetzung. Dieser Forderung muss von Beginn an Rechnung getragen werden: in der Planung für Konstruktion, Steuerung, Lufttechnik, Raumvolumen sowie der Dokumentation.

Die Validierung des Biodekontaminationsprozesses soll gewährleisten, dass alle Zyklen ein hohes Sterilitäts-Sicherheitsniveau liefern, jeder Zyklus sicher und

reproduzierbar ist und stets die voreingestellten Bedingungen und Zyklusparameter erreicht werden.

Folgende Schritte bilden ein erstes Gerüst für die Vorgehensweise bei der Validierungsarbeit für die H_2O_2-Gasdekontamination in der Praxis:

- Studium der Temperaturverteilung im System
- Studium der relativen Luftfeuchte im System
- Studium der Gasverteilung – Test mit chemischen Indikatoren (Rauchtests mit Videodokumentation)
- Entwicklung des Basiszyklus-Test mit biologischen Indikatoren
- Studium der Gaskonzentration im System
- Belüftung/Verifizierung der Restgaskonzentration/Zerlegung
- Bestimmung des D-Werts der Bioindikatoren für das System
- Überprüfung des Gesamtzyklusparameter
- unterschiedliche Beladungszustände
- mehrfache Validierungsläufe.

Jedes System stellt eine neue und separate Applikation dar und muss auf Zykluszeit und Sterilisationseffekt hin einzeln untersucht und dokumentiert werden. Übertragungen und Erfahrungen von bereits erstellten Zykluswerten ähnlicher oder gleicher Systeme helfen nur bei der Optimierung eines Zyklus. Die Validierung eines Systems erfolgt immer unter Einzelabnahmebedingungen.

3.10.5 Technische Umsetzung anhand typischer Beispiele

Folgende Anwendungen gelten in der Pharmaindustrie mittlerweile als Stand der Technik:

- Sterilitätstest-Isolatoren 1–6 m^3
- automatische Fülllinien in Isolatortechnologie 2–40 m^3
- Durchreichesysteme 1–5 m^3
- Materialschleusen 1–20 m^3.

Sonderapplikationen

- Raumbegasung und große Reinräume bis zu 500 m^3
- Sicherheitswerkbänke
- nichtautoklavierbare Behälter und Container.

Weitere Sonderapplikationen

- Sonderanwendungen/Verpackungsbehandlung
- Dekontamination von Hospitalräumen
- Dekontamination von Ambulanzeinsatzwagen
- Dekontamination von öffentlichen Gebäuden.

Abb. 3.10.5 Fülllinie in der Isolatortechnologie (Quelle: MBS).

Abb. 3.10.6 Fülllinien-Isolator (Quelle: Metall + Plastic GmbH).

3.10.6
Zugehörige Produktionsanlage und deren einzelne Elemente, einschließlich peripherer Instrumentierung und Automation

In den folgenden Schemata sind die beiden Begasungsmöglichkeiten mit Zusatzgeräten aufgeführt. Im geschlossenen System übernimmt allein der Gasgenerator die Erzeugung des H_2O_2-Gases und die Umwälzung während der Sterilisationsphase. Die Phasen Vorbereitung Trocknung und die Belüftung können durch externe Geräte konditioniert werden. Das Gas wird im Raum rezirkuliert und ständig neu zugesetzt.

Abb. 3.10.7 Materialschleuse mit Beladung für die Einschleusung in den „reinen“ Bereich (Quelle: Metall + Plastic GmbH).

Abb. 3.10.8 Sterilitätstestisolator mit Beladung und Schleuse (Quelle: MBS).

Bei einem offenen System ist der Gasgenerator eingebunden in die Lüftungstechnik und dient lediglich als Injektor. Die verschiedenen Phasen werden komplett über externe Geräte konditioniert und gesteuert. Das Gas wird dem Raum immer frisch zugeführt und über eine Abluftleitung abgeführt (Single-pass-Verfahren).

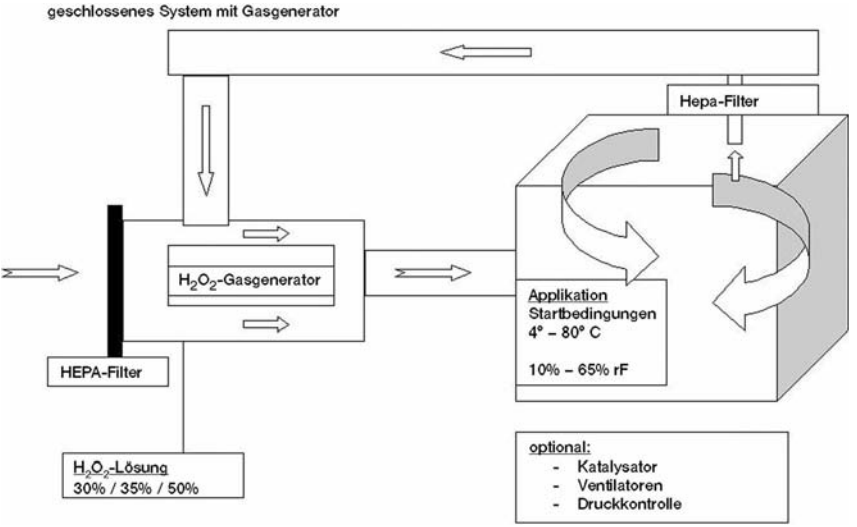


Abb. 3.10.9 Schema Gasgenerator im Rezirkulationsbetrieb (geschlossenes System) (Quelle: MBS).

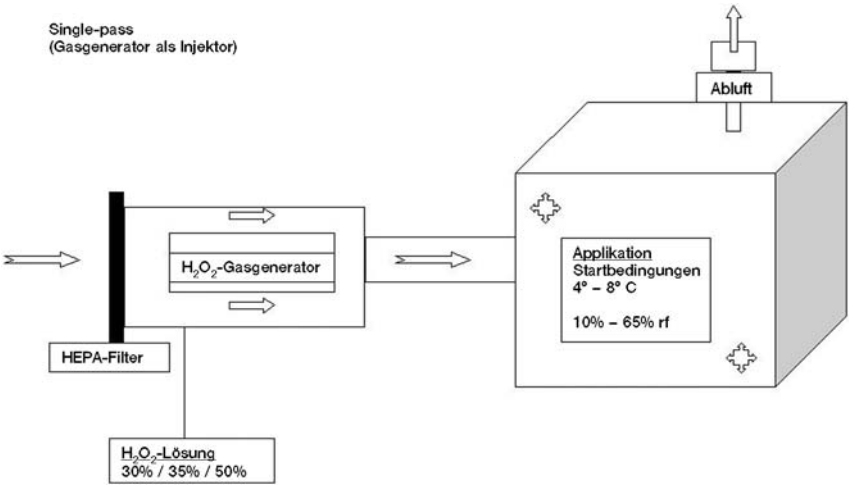


Abb. 3.10.10 Schema Gasgenerator als Injektor (Single-pass System) (Quelle: MBS).

3.10.7 Bewertungskriterien für alternative Prozesse und Anlagen

Das H_2O_2-Dekontaminationsverfahren ist schnell, zuverlässig, validierbar und im Gegensatz zu vielen herkömmlichen Gassterilisationstechniken (Ethylenoxid, Formalin, Peressigsäure etc.) ohne umweltschädigende Wirkungen. Die einzigen Restprodukte am Ende des Gaszyklus sind Wasser und Sauerstoff. Damit

bietet Wasserstoffperoxidgas die Alternative zu giftigen, korrosiven und karzinogenen Stoffen wie Formaldehyd (CH_2O), Ethylenoxid (C_2H_4O) und Peroxiessigsäure ($C_2H_4O_3$). Der Einsatz von H_2O_2-Dekontaminationen kommt den sich ständig verschärfenden Bestimmungen des Umwelt- und Personenschutzes entgegen.

Mit der H_2O_2-Dekontamination ist der Anwender in der Lage, Gegenstände zu dekontaminieren/sterilisieren, die

- früher nicht sterilisierbar waren,
- zuvor nur desinfiziert wurden,
- nur mit Ethylenoxid oder Formaldehyd sterilisiert werden können und die
- bei der Dampfsterilisation mit der Zeit geschädigt werden könnten.

Verglichen mit den herkömmlich bei der Sterilisation verwendeten Gasen wie Ethylenoxid (C_2H_4O), Formaldehyd (CH_2O) und Peroxiessigsäure ($C_2H_4O_3$) ist Wasserstoffperoxid (H_2O_2) wesentlich geringer umwelt- und personalbelastend. Dies zeigt auch die Einstufung durch den Gesetzgeber in den verschiedenen Gesetzen und Verordnungen.

Die sicherheitstechnischen Maßnahmen für die Begasung mit Ethylenoxid und Formaldehyd sind in den technischen Regeln für Gefahrstoffe (TRGS 513) beschrieben. Für die Ableitung der Gase in die Außenluft nach erfolgter Begasung verweist die TRGS 513 auf die TA Luft (Technische Anleitung Luft).

In der TA Luft sind für Wasserstoffperoxid keine Grenzwerte festgelegt. Der Gesetzgeber geht davon aus, dass Wasserstoffperoxid keine luftfremden Bestandteile enthält und umgehend in der Atmosphäre in Wasser und Sauerstoff aufgespalten wird. Eine Ableitungsbeschränkung ist somit nicht gegeben. In der Tabelle 3.10.2 sind die Werte gemäß der Deutschen Forschungsgemeinschaft für MAK- und BAT-Werte (2004) aufgelistet.

Tabelle 3.10.2 Vergleich der MAK- und BAT-Werte für Peroxiessigsäure, Ethylenoxid, Formaldehyd und Wasserstoffperoxid.

Stoff [CAS-Nummer]	MAK/EKA (ppm)		Spitzenbegrenzung	H; S S (P)	Krebserzeugende Gruppe
	Ml/m³	mg/m³			
Peroxiessigsäure [79-21-0]	–	–	–		3 B
Ethylenoxid [75-21-8]	1	1,83	–	H	2
Formaldehyd [50-00-0]	0,3	0,37	I (2)	Sh	4
Wasserstoffperoxid	1	1,4	I (1)		

S Gefahr der Sensibilisierung
H Gefahr der Hautresorption.

Danksagung

Der Autor dankt den u. a. folgenden Personen für die ständige Unterstützung und Hilfe aus der Praxis. Ohne diesen kontinuierlichen Erfahrungsaustausch wäre es nicht möglich Daten, Fakten für neue Technologien zu sammeln und somit die Entwicklung dieser Technologien der Praxis voranzutreiben: Walter Bossert, Novartis AG, Switzerland; Joseph Dalmasso, Apex Laboratories Inc., USA; Beat Richli, Cilag AG, Switzerland; Christoph von Stenglin, Metall + Plastic GmbH, Germany; Archie Woodworth, Baxter Inc., USA.

3.10.8 Literatur

3.10.1 Engelhard P (2006) Inaktivieren von Mikroorganismen auf festen Oberflächen mittels Atmosphären aus feuchter Luft/Wasserstoffperoxid und IR-Behandlung, Dissertation TU München. Verlag Dr. Hut, ISBN 3-89963-298-2

3.10.2 Edwards LM (1993) Hydrogen peroxide gas sterilization of an enclosed vial filling system. Pharmaceutical Engineering, pp 50–54

3.10.3 Moore FC, Perkinson LR (1979) Cold gas sterilization using H_2O_2. US Patent 4, 169, 123

3.10.4 Mayr A et al. (1977) Virologische Arbeitsmethoden Band 2, Serologie. Gustav Fischer, Jena

3.10.5 Ito KA et al. (1973) Resistence of bacterial spores to hydrogen peroxide. J Food Technol 27:58–66

3.10.6 US Pharmacopoeia

3.10.7 European Pharmacopoeia

3.10.8 Jahnke M, Lauth G (1996) Biodekontamination eines großvolumigen Abfüllraums mit Wasserstoffperoxid. Pharm Ind 58 (11):1037–1042

3.10.9 Heckert RA, Best M, Jordan LT (1977) Efficacy of vaporized hydrogen peroxide against exotic animal viruses. Applied and Environmental Microbiology, October 1997. American Society for Microbiology, 3906–3918

3.10.10 Sigwarth V, Stärk A (2003) Effect of carrier materials on the resitance of spores bacillus stearothermophilus to gaseous hydrogen peroxide. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology 57:3–11

3.10.11 Gruhn R, Bässler H-J, Werner UJ (1995) Sterilisation von Hühnereiern zur Impfstoffproduktion mit Wasserstoffperoxid in der Gasphase. Pharm Ind 57:873–877

3.10.12 Sigwarth V, Moirandat C (2000) Development and qualification of H_2O_2 decontamination cycles. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology 54 (4):286–304

3.10.13 Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) MAK- und BAT-Werte-Liste 2004, Mitteilung 40. Wiley-VCH, Weinheim

3.10.14 Firmenpublikationen Steris Inc. und BioQuell Ltd.

3.10.15 Seminarunterlagen Tettnanger Pharma Symposium H_2O_2-Sterilisationstechnologie der Jahre 1999, 2001, 2003, 2005

3.10.16 DECHEMA Werkstofftabelle 2000 Wasserstoffperoxid (H_2O_2), Korrosions- und chemische Beständigkeit von Werkstoffen, Frankfurt/M

3.11
Herstellung und Verteilung von pharmazeutischem Reinstdampf

Stefan Schrankler und Michael Bönisch

Pharmazeutischer Reinstdampf ist heute ein unverzichtbares Hilfsmittel in einem pharmazeutischen Unternehmen, das sich mit der Herstellung von sterilen Arzneimitteln befasst. Bedingt durch den Herstellungsprozess werden an Reinstdampf gewisse Anforderungen gestellt, um Kontaminationen beim Sterilisationsprozess zu vermeiden.

Dieser Abschnitt dient dazu, dem Leser dieses Medium näher zu bringen und darzustellen, welche Punkte bei der Herstellung, Verteilung und Erfassung der Qualität von Reinstdampf beachtet werden sollten.

Bestimmte Arzneimittel (z. B. Parenteralia) dürfen nur in steriler Form abgegeben werden. In den Arzneibüchern sind die zugelassenen Sterilisationsverfahren für Arzneimittel definiert. Zu diesen gehört die Sterilisation mit gesättigtem, gespanntem Dampf.

3.11.1
Verwendung

Reinstdampf wird für folgende Prozesse verwendet:

- Heiz- und Sterilisationsmedium für Sterilisatoren,
- Befeuchtung von Reinräumen, bei denen mit offenen Produkten aseptisch oder steril gearbeitet wird,
- Sterilisation von Rohrleitungen, Tanks und anderen Anlagen,
- direkte Beheizung von Lagertanks für Purified Water,
- Kondensation zu Wasser für Injektionszwecke.

Die Sterilisation mit Sattdampf nutzt den Effekt aus, dass die Verdampfungsenthalpie des Wassers ca. 500-fach höher ist als seine Wärmekapazität. Zusätzlich werden durch Wasserdampf auch hydrolytische Eiweißdenaturierungen erzielt, was den Zelltod von Mikroorganismen herbeiführt. Beim Autoklavierprozess muss vorher die im Sterilisator vorhandene Luft durch fraktionierte Evakuierung beseitigt werden [3.11.1].

3.11.2
Begriffsdefinition

Im allgemeinen Sprachgebrauch findet man die Begriffe Rein- bzw. Reinstdampf. In der angelsächsischen Literatur wird oft von „clean steam“ gesprochen. So verwendet u. a. die ISPE-Baseline „Volume 4: Water and Steam Systems Baseline Guide“ diesen Begriff. Weiterhin wird auch die Qualität „utility steam“ erwähnt. Mit diesem Begriff wird Heizdampf bezeichnet. Zusätzlich findet man in der ISPE-Baseline auch den die Abkürzung „SCSG“ (Sanitary Clean

Steam Generator). Hier wird eindeutig von pyrogenfreiem Rein- oder Reinstdampf gesprochen. Die Übersetzung mit „Reinstdampf“ liegt nahe [3.11.2].

In der Literatur existiert aber auch die Bezeichnung „pure steam“, die mit „Reinstdampf“ übersetzt werden kann. Auch findet man in der Literatur den Begriff „pyrogen free steam“. Wir wollen in diesem Abschnitt nur den Begriff Reinstdampf verwenden.

Um einen Anhaltspunkt für die Unterscheidung zwischen Rein- und Reinstdampf zu geben, ist folgende Vorgehensweise denkbar. Im Gegensatz zu Reindampf wird bei der Herstellung von Reinstdampf die Abwesenheit von Pyrogenen im Dampf sichergestellt. Dieses wird durch entsprechende konstruktive Maßnahmen in der Bauweise von Reinstdampferzeugern erreicht.

3.11.3 Herstellungsverfahren

3.11.3.1 Bauarten von RD-Erzeugern

Moderne RD-Erzeuger werden mittels Hausdampf beheizt oder bei kleineren Produktionsmengen elektrisch betrieben. Man findet Fallfilmverdampfer und Naturumlaufsysteme im Markt.

Der Druck des Heizmediums Hausdampf ist üblicherweise zwischen 8 und 9 bar. Es gibt aber auch Systeme, die mit einem höheren Druck betrieben werden können. Auf jeden Fall muss der Heizdampfdruck ca. 1,5–2 bar über dem gewünschten Reinstdampfdruck liegen. Allgemein kann gesagt werden, dass je höher das Druckgefälle ist, desto höher wird die produzierte Reinstdampfmenge ausfallen. Der Verbrauch an Heizdampf wird um 15–30% über der produzierten Reinstdampfmenge liegen. Der gewünschte Reinstdampfdruck liegt meistens zwischen 1,5 und 3,5 bar. Je nach Anwendungszweck kommen auch niedrigere oder höhere Drücke zum Einsatz.

Die Systeme sollten im produktberührten Bereich komplett aus Edelstahl gefertigt und mit Materialzertifikaten belegt sein. Die Einhaltung niedriger Delta-Ferrit-Gehalte ist nicht zwingend erforderlich. Ein Gehalt $<4\%$ ist im Allgemeinen ausreichend. Das System muss auch nicht zwingend elektropoliert ausgeführt werden.

Die Anlage sollte in allen Punkten nach dem Stand der Technik und den allgemein gültigen technischen Regeln konzipiert sein. Eine CE-Kennzeichnung ist obligatorisch.

Die Ausführung und die Konstruktion entsprechen den Anforderungen (cGMP-Richtlinien) der verantwortlichen Zulassungsbehörden (EU, FDA etc.) in der zurzeit gültigen Ausgabe. Folgende technische Einrichtungen sollten in der Anlage enthalten sein:

- Messung der eingespeisten Speisewassermenge,
- Anzeige des Heizdampfdrucks,
- Anzeige des Reinstdampfdrucks,
- sichere Tröpfchenabscheidung zur Einhaltung der geforderten RD-Qualität,

- kontrollierte Abschlämmung, d.h. es muss mindestens überwacht sein, dass das Abschlämmventil bei Betrieb des RD-Erzeugers zeitweise oder permanent geöffnet ist,
- Überfüllsicherung innerhalb der Verdampferkolonne,
- Isolierung von Bauteilen zur Reduzierung der Wärmeverluste und zur Einhaltung einer begrenzten Oberflächentemperatur; eventuell ist ein Berührungsschutz notwendig,
- kontinuierliche Messung der Leitfähigkeit des Reinstdampfkondensats; Alarmierung bei Grenzwertüberschreitung,
- Möglichkeit zur vollständigen Entleerbarkeit der Anlage.

3.11.3.2 **Fallfilmverdampfer**

Fallfilmverdampfer sind stehende Rohrbündelwärmeüberträger, die im Mantelraum durch Hausdampf beheizt werden und bei denen die zu verdampfende Flüssigkeit an den Rohrinnenwänden von oben nach unten strömt und teilweise verdampft wird [3.11.3].

Bauteile, bei denen die Möglichkeit zur Kontamination der reineren Seite durch die unreinere Seite besteht, sollten als Wärmetauscher mit doppelter Rohrplatte zur Leckageabsicherung ausgeführt werden.

In Fallfilmverdampfern wird das zu verdampfende Speisewasser von oben zugeführt. Entsprechend konstruierte, perforierte Lochplatten verteilen das Speisewasser gleichmäßig auf das darunter liegende Rohrbündel des Verdampfers.

Abb. 3.11.1 Reinstdampferzeuger Fabrikat Getinge Water Systems, Fallfilmverdampferprinzip, www.getinge.de.

Diese sind so konstruiert, dass die Flüssigkeit auf die Zwischenräume des Verdampfer-Rohrbündels trifft und von dort zu den nächstgelegenen Rohren fließt. Im Verdampfer-Rohrbündel wird mittels Heizdampf die zum Verdampfen notwendige Energie indirekt in Verbindung mit dem Speisewasser gebracht. Dieses wird auf dem Weg entlang der Rohrwände nach unten hin verdampft.

Der entstehende Dampf muss durch entsprechende Verfahren von eventuellen „Verunreinigungen" befreit werden, um daraus einen sog. Reinstdampf zu erzeugen.

Bei den meisten Systemen wird der Dampf durch entsprechende Einrichtungen innerhalb der Kolonne von potenziell im produzierten Reinstdampf enthaltenen Flüssigkeitströpfchen befreit. Diese Einrichtungen sind wichtig, damit keine Tröpfchen mitgerissen werden können. Viele Systeme verwenden das Prinzip der Schwerkraftabscheidung, kombiniert mit der Abscheidung durch die Zentrifugalkraft.

3.11.3.3 **Naturumlaufverfahren**

Bei Naturumlaufverdampfern kann das Heiz-Rohrbündel innen liegend oder – wegen der besseren Inspektionsmöglichkeit – außen liegend angeordnet sein.

Die Verdampfer sind bei beiden Konstruktionsformen von zu verdampfendem Wasser umgeben. Speisewasser wird in die jeweilige Kolonne mittels Druck eingeleitet.

Beim innen liegendem System ist das Fallrohr in der Mitte des Rohrbündels mit einem Isolierrohr ausgestattet [3.11.4]. Dadurch erreicht man ein Temperaturgefälle und verhindert, dass das Fallrohr die gleiche Temperatur wie in den Verdampferrohren annimmt. Kälteres Speisewasser sinkt innerhalb des Fallrohrs aufgrund des Dichteunterschieds ab, während innerhalb der Verdampferrohre mittels Heizdampf das darin befindliche Wasser verdampft wird und in einer Zweiphasenströmung nach oben steigt.

Im über dem Verdampfer angeordneten Kolonnenteil wird die Tröpfchenabscheidung durchgeführt. Aufgrund dessen, dass der Verdampfer komplett mit Wasser geflutet ist, kann es dadurch und durch die Zweiphasenströmung zum Mitreißen von Flüssigkeitströpfchen kommen. Durch das Einhalten einer geringen Dampfströmungsgeschwindigkeit können die Tröpfchen zum einen über die sog. Schwerkraftabscheidung separiert werden. Zusätzlich werden noch andere mechanische Abscheidemechanismen, wie Umlenkbleche und Glockenbodenabscheider verwendet.

Beim außen liegenden System befinden sich der Verdampfer und die Kolonne getrennt voneinander. Der Verdampfer ist nicht komplett mit Wasser geflutet. Durch die Beheizung des außen liegenden Wärmetauschers mittels Heizdampf wird die notwendige Verdampfungsenergie zugeführt. Auch hier entsteht eine Zweiphasenströmung, die zusammen mit dem Dichteunterschied des Speisewassers zum Naturumlauf führt. Der entstandene Dampf wird durch eine geringe Strömungsgeschwindigkeit mittels Schwerkraft und anderen Abscheideprinzipien von mitgeführten Wassertropfen separiert.

Wichtig bei Naturumlaufverdampfern ist die richtige Dimensionierung des innen bzw. außen liegenden Fallrohrs, da die Strömung des umlaufenden Produkts nur durch Dichteunterschiede zwischen der Flüssigkeit und der bei der Verdampfung entstehenden Zweiphasenströmung hervorgerufen wird.

Das Prinzip des Naturumlaufs wird auch als Zirkulationsströmung nach dem Thermosyphonprinzip bezeichnet, d.h. aufgrund des Dichteunterschieds zwischen Flüssigkeit und Brüden innerhalb der Verdampferrohre und Flüssigkeit im innen oder außen liegenden Fallrohr kommt es zum Naturumlauf [3.11.5].

Bei beiden Systemen ist der Verbrauch an Heizdampf etwas höher als beim Fallfilmverdampfer.

3.11.4
Reinstdampfentnahme aus einer Mehrstufen-Druckkolonnen-Destillationsanlage

Reinstdampf kann auch aus der ersten Kolonne einer Mehrstufen-Druckkolonnen-Destillationsanlage entnommen werden. Das Destillationsverfahren ist im Europäischen Arzneibuch als einziges Verfahren zur Herstellung von Wasser für Injektionszwecke (WFI) zugelassen. Bei diesem Verfahren wird ähnlich wie beim Reinstdampferzeuger, geeignetes Speisewasser in einer Kolonne mittels Heizdampf verdampft und in der darauf folgenden Kolonne zu WFI kondensiert. Die dabei frei werdende Kondensationsenthalpie wird dazu genutzt, weiteres Speisewasser in der zweiten Kolonne auf einem niedrigeren Druckniveau als in der ersten Kolonnen zu verdampfen. Es werden Systeme bis zu acht Kolonnen realisiert.

Bereits nach der ersten Kolonne spricht man von Reinstdampf. In der gesamten Anlage wird das Speisewasser jeweils nur einmal verdampft. Eine mehrstufige Ausführung wählt man hauptsächlich, um Energie einzusparen.

Zwischen der ersten und zweiten Kolonne kann Reinstdampf entnommen werden. Es bleibt die Wahl zwischen simultaner Reinstdampfproduktion oder der Entscheidung, die Anlage entweder WFI oder Reinstdampf produzieren zu lassen.

Bei der Wahl der parallelen Produktion von Reinstdampf muss beachtet werden, dass die produzierte Menge eingeschränkt ist und dass der Reinstdampfdruck in Abhängigkeit vom vorhandenen Heizdampfdruck sehr niedrig sein kann, da immer noch Reinstdampf zum Beheizen der zweiten Kolonne benötigt wird.

Wird dieser Reinstdampf zur Produktion innerhalb des pharmazeutischen Unternehmens eingesetzt, muss auf jeden Fall die Qualität des Reinstdampfs erfasst und aufgezeichnet werden.

3.11.5
Qualitätsanforderung an Reinstdampf

Bis in das Jahr 2005 gibt es von der FDA oder der USP keine Minimalanforderungen für Reinstdampf. Im ISPE Guide Volume 4 wird eine cGMP-Anforderung für LVP aus dem Jahre 1976 erwähnt. In dieser wird gefordert, dass Reinstdampf, der in Kontakt mit dem pharmazeutischen Produkt kommt, keine

flüchtigen Bestandteile wie Amine oder Hydrazin enthalten sollte. Auch die allgemeinen Anforderungen des EG-GMP-Leitfadens für den für die Sterilisation verwendeten Dampf sollten eingehalten werden [3.11.6].

Natürlich existieren innerhalb von pharmazeutischen Unternehmen eigene Anforderungen an Reinstdampf. Oft wird Reinstdampf-Kondensat gleichermaßen wie WFI bezogen auf die Qualitätsanforderungen betrachtet.

Es ist damit zu rechnen, dass die Qualitätsanforderungen an Reinstdampf innerhalb der nächsten Jahre in die internationalen und nationalen Arzneibücher aufgenommen werden. In der aktuellen Ausgabe der USP 29 ist jetzt ein Kapitel „Pore Steam“ mit aufgenommen worden. Dieses befasst sich mit der Definition, Herstellung und Qualitätssicherung von Reinstdampf.

Denkbar ist, dass hierin das Herstellungsverfahren von Reinstdampf beschrieben wird, die einzusetzende Speisewasserqualität festgelegt und der Begriff Reinstdampf definiert wird.

Folgende Parameter des Reinstdampfs könnten dabei zukünftig zu erfassen sein:

- Gehalt an nichtkondensierbaren Gasen (NKG),
- Überhitzung,
- Feuchtigkeit (Dampfgehalt x).

Eine Minimalanforderung für diese Qualitätswerte wird höchstwahrscheinlich noch nicht gegeben werden. Zusätzlich müsste man aber festlegen, dass zur Erfassung der Parameter Reinstdampfkondensat notwendig ist. Dieses muss dann bezogen auf Endotoxine, TOC und Leitfähigkeit den Vorgaben des jeweiligen Arzneibuchs entsprechen.

Im europäischen Raum sind die Anforderungen an Sterilisierdampf bisher in der EN 285, der DIN 58950 und der HTM 2010 definiert. Im Jahre 2006 ist eine neue Ausgabe der EN 285 erschienen.

Dabei legt die EN 285 Anforderungen und entsprechende Prüfungen für Dampf-Großsterilisatoren fest, die überwiegend im Gesundheitsdienst zur Sterilisation von einer oder mehreren Sterilisiereinheiten für verpackte Güter (Instrumente usw., poröse Güter) verwendet werden [3.11.7].

Diese Norm ist nicht für Dampf-Sterilisatoren, die für die Sterilisation von pharmazeutischen Produkten in Behältern verwendet werden, anwendbar. Der Vollständigkeit halber wird diese erwähnt, da hier auch eine Definition der Qualität Dampf für die Sterilisation von z. B. medizinischen Gütern zu finden ist.

Als Qualitätsparameter für den Dampf wird hier auch das Dampfkondensat herangezogen. Zum Beispiel wird als Grenzwert eine elektrische Leitfähigkeit des Dampfs von $\leq 3\ \mu S/cm$ angegeben. Eine exaktere Definition von Qualitätsparametern für pharmazeutischen Sterilisierdampf findet man in der DIN 58950, Teil 7; darin wird noch zwischen Sterilisierdampf und pharmazeutischem Reindampf unterschieden; auch wird Heizdampf erwähnt. Die folgende Tabelle ordnet die Sterilisiergüter den jeweiligen Dampfqualitäten zu.

In der Tabelle 3.11.2 werden die Anforderungen an die Qualität der verschiedenen Dampfqualitäten dargestellt.

Tabelle 3.11.1 Zuordnung Sterilisiergüter zu den Dampfqualitäten (aus DIN 58950 Teil 7).

Sterilisiergutgruppe	**I**	**II**
Beispiele für Sterilisiergüter	Kleidung und Textilien allgemein, sterile Geräte und Materialien für Prüflaboratorien, nichtproduktberührende Materialien in Sterilbereichen, parenterale Lösungen in geschlossenen Behältnissen, Ophthalmika	Reinraumkleidung, Primärpackmittel für Parenteralia und Ophthalmika, Lösungen für aseptisch herzustellende Arzneimittel in offenen Behältnissen, produktberührende Anlagenteile, Geräte, Behältnisse und Materialien in Sterilräumen
Dampfqualitäten	Sterilisierdampf	Pharmazeutischer Reindampf

Tabelle 3.11.2 Zuordnung Sterilisiergüter zu den Dampfqualitäten (aus DIN 58950 Teil 7).

	Heizdampf	**Sterilisierdampf**	**Pharmazeutischer Reindampf**
Anwendung	darf nicht direkt auf das Sterilisiergut einwirken	für Sterilisiergut Gruppe I nach Tabelle 3.11.1	für Sterilisiergut Gruppe II nach Tabelle 3.11.1
Zustand – Feuchtigkeit – Überhitzung – Druckschwankung	≤10% ≤10 °C ±500 mbar	≤5% ≤5 °C ±100 mbar	≤5% ≤5 °C ±100 mbar
mechanische Filterung	≤300 µm (z. B. Schmutzfänger)	≤10 µm	≤2 µm (z. B. Chrom-Nickel-Stahl-Sinterkerze)
nichtkondensierbare Gase		<40 ml/kg	<40 ml/kg
Aussehen und Geruch (Kondensat)		klar, farblos, ohne Bodensatz	klar, farblos, geruchsfrei
chemische Bestandteile Abdampfrückstand		≤10 mg/l	Wasser für Injektionszwecke nach Ph Eur/DAB
pH-Wert		6–8	
Leitwert		max. 10 µS/cm	
Pyrogene/Endotoxine			

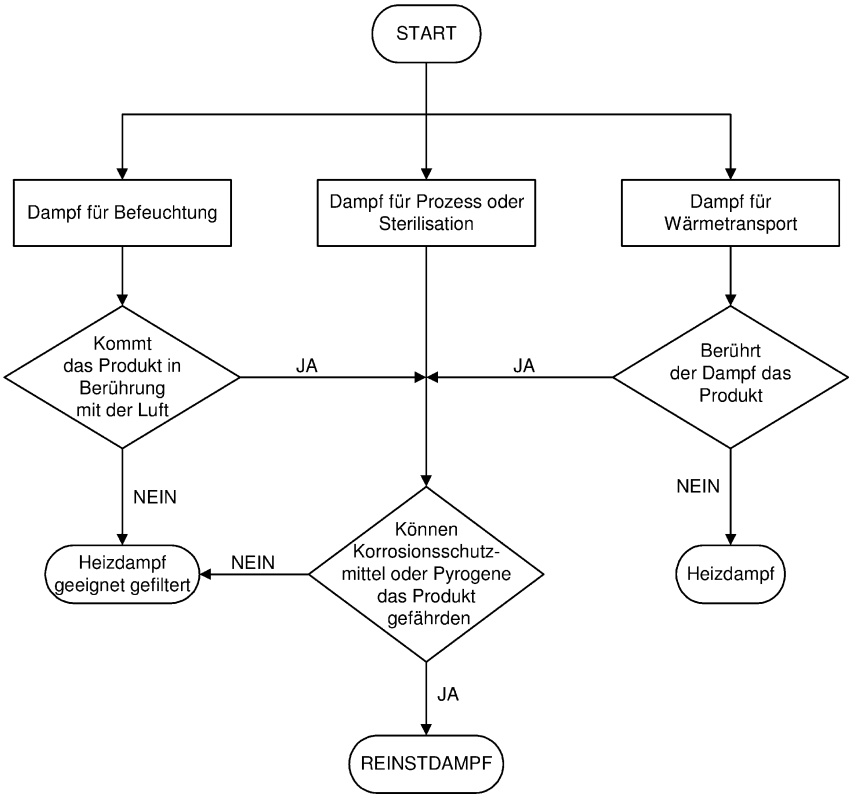


Abb. 3.11.2 Entscheidungsbaum für die Reinheit von pharmazeutischem Dampf (übersetzt aus ISPE-Baseline Volume 4 „Water and Steam Systems").

3.11.6 Auswahl des geeigneten Dampfs

Um festzulegen, welche Dampfqualität notwendig ist, ist in der ISPE-Baseline Volume 4 „Water and Steam Systems" ein sog. „Dampf-Qualitäts-Entscheidungsbaum" abgebildet.

Das obige Flussbild stellt einen Basis-Entscheidungspfad für die meisten Applikationen dar, in denen pharmazeutischer Dampf verwendet werden soll. Die Anforderungen an die Reinheit des Dampfs werden aber durch das Produkt, den Herstellungsprozess oder den Verwendungszweck des Produkts bestimmt. Bestimmte Produkt- oder Prozesseigenschaften könnten eine höhere oder niedrigere Qualität des Dampfs erfordern [3.11.2].

3.11.7
Praxis der Reinstdampfherstellung – Industrie und ISPE-Baseline

Zusätzlich werden in der ISPE-Baseline Volume 4 „Water and Steam Systems" Praxisbeispiele für die Herstellung des Dampfs in Abhängigkeit vom Verwendungszweck gegeben.

Tabelle 3.11.3 Übersetzung aus ISPE-Baseline Volume 4, „Water and Steam Systems".

Verwendungszweck von Dampf	Herstellungsmethode des Dampfs
Parenteralia- und Non-Parenteralia-Verabreichungsformen, bei denen der Dampf direkt in Kontakt mit dem Arzneimittel kommt	Die Verwendung eines Reinstdampferzeugers mit geeigneter Abscheidungseinrichtung für Endotoxine und Flüssigkeitströpfchen ist allgemeine Industriepraxis und wird auch von der ISPE-Baseline empfohlen[1]
Kritischer Schritt bei der Herstellung von API, bei dem der Dampf in direktem Kontakt mit den API steht	Die Verwendung eines Reinstdampferzeugers ist allgemeine Industriepraxis und wird auch von der ISPE-Baseline empfohlen[1]
Nichtkritischer Schritt bei der Herstellung von API, bei dem hinzugefügte Verunreinigungen in einem nachfolgenden Schritt noch entfernt werden	Reinstdampferzeuger werden im Allgemeinen verwendet; von der ISPE-Baseline wird Hausdampf akzeptiert
Sterilisation von USP-Wasser-Systemen	Der Einsatz eines Reinstdampferzeugers ist üblich. Alternativ kann auch die Verwendung von Hausdampf mit anschließender Spülung mit USP-Wasser und Beprobung des Spülwassers angesetzt werden
Prozess-Befeuchtung für Arzneiformen, bei denen der Dampf in direkten Kontakt mit dem Medikament kommt, bei einem offenen Prozess und wenn mögliche Gehalte an Aminen, Hydrazinen etc. im Kondensat einen nachweislich schädlichen Einfluss auf das Arzneimittel haben	Reinstdampferzeuger werden im Allgemeinen verwendet und dies entspricht auch der Empfehlung der ISPE-Baseline
Befeuchtung von nichtkritischen HVAC-Systemen, wie Räume and Bereiche, in denen das Arzneimittel nicht direkt in Kontakt mit der Raumatmosphäre kommt	Reinstdampferzeuger werden im Allgemeinen verwendet, aber auch Hausdampf könnte akzeptiert werden
Prozessbefeuchtung und kritische Reinräume	In Bereichen mit offenen Prozessen, bei denen der mögliche Gehalte an Aminen, Hydrazinen etc. im Kondensat einen nachweislich schädlichen Einfluss auf das Arzneimittel haben könnten, wird im Allgemeinen Reinstdampf verwendet. Wenn allerdings festgelegt wurde, dass die Verunreinigungen einen geringfügigen Effekt auf das Arzneimittel haben, kann Hausdampf das geeignete Befeuchtungsmedium in Übereinstimmung mit der Baseline sein

Tabelle 3.11.3 (Fortsetzung)

Verwendungszweck von Dampf	Herstellungsmethode des Dampfs
Energiemedium für nichtkritische und cGMP-Wärmetauscher	Im Allgemeinen werden Reinstdampferzeuger als Energiequelle verwendet. Der Baseline-Ansatz könnte die Verwendung von Hausdampf in Kombination mit einem cGMP-Wärmetauscher sein
Sterilisation von Fermentationsbehältern	Im Allgemeinen und in Übereinstimmung mit der Baseline kann Hausdampf verwendet werden

[1] Die ISPE-Baseline spricht hier von einem „Sanitary Clean Steam Generator" (SCSG). Es wird also auch innerhalb der ISPE zwischen „Clean Steam"-Generator (Reindampferzeuger) und „Sanitary Clean Steam Generator" (SCSG) (Reinstdampferzeuger) unterschieden.

3.11.8 Verfahren zur Einhaltung und zum Nachweis der Qualität

3.11.8.1 Grundlagen der Sterilisation

Eine Sterilisation wird nur dann Erfolg haben, wenn die zur Sterilisation notwendige Temperatur nachweislich an allen Stellen des Sterilisierguts erreicht wird. Dieser Prozess unterliegt den verschiedensten Einflussfaktoren:

- Temperatur
- Druck
- Sterilisiergut
- Verpackung
- Sterilisierdampfqualität (nichtkondensierbare Gase, Feuchtigkeit, Überhitzung)
- Restluftmengen etc.

Die Inaktivierung von Mikroorganismen erfolgt für ein bestimmtes Zeit-Temperaturmaß durch gespannten gesättigten Dampf, dem Sattdampf, dem auf der Sattdampflinie eine bestimmte Sattdampftemperatur zum Sattdampfdruck zugeordnet ist.

Ist die Temperatur höher als der Sattdampfdruck, so spricht man von überhitztem Dampf (Überhitzung). Ist die Temperatur nur geringfügig niedriger als der Sattdampfdruck, liegt kein Dampf mehr vor, sondern nur noch Flüssigkeit. Dazwischen befindet sich der Bereich, bei dem sowohl Dampf als auch Flüssigkeit vorliegen und man von Feuchtigkeit des Dampfs oder fachlich ausgedrückt von dem Dampfgehalt x spricht. Die Inaktivierung der Mikroorganismen ist jedoch erheblich reduziert, wenn der Dampf überhitzt ist, da er sich in diesem Zustand wie ein Gas verhält und die Sporenbildner nicht in dem Maße aufweichen und inaktivieren kann. Dahingegen kann feuchter Dampf das Sterilisiergut nicht ausreichend schnell erwärmen und es kommt zum Verzug des Zeit-Temperaturmaßes.

Übermäßige Dampfnässe kann auch feuchte Beladungen verursachen, während zu wenig Feuchtigkeit eine Überhitzung während der Expansion in der Sterilisierkammer zur Folge haben kann. Außerdem soll sichergestellt sein, dass die Feuchtigkeit des zur Verfügung gestellten Dampfs ausreicht, um eine Überhitzung des Dampfs während der Expansion in der Sterilisierkammer zu verhindern.

Bei Sattdampf liegen die für die Keimabtötung ermittelten D-Werte bei 121 °C bei 2 min für *Geobacillus-stearothermophilus*-Sporen, der z-Wert liegt bei ca. 6–7 °C. Bei einer Ausgangskeimzahl von 10^2 KBE und einer erforderlichen Reduzierung auf 10^{-6} KBE sind mindestens 8 Log-Stufen erforderlich, was einer Abtötungszeit von mindestens 16 min bei 121 °C bedarf. Über den z-Wert errechnet sich für 134 °C ein D-Wert von ca. 0,02 min und eine Abtötungszeit von 10 s. Liegen Überhitzungen vor, so muss mit einer erheblichen D-Wert-Erhöhung gerechnet werden und somit einer um denselben Faktor längeren Sterilisierzeit.

Die D-Werte derselben Spore liegen bei Luft von 134 °C jedoch bei 3 min, was eine Abtötungszeit von mindestens 24 min ergäbe. Das Verhältnis der D-Werte von Sattdampf zu Luft entspricht somit einem Faktor von 150. Dies führt zu der Folgerung, dass jeglicher Einschluss von Restluft oder nichtkondensierbaren Gase im Sterilgut bei den gegebenen Bedingungen zu Unsterilität am Produkt führen kann.

Basierend auf diesen Aussagen müssen jegliche Dampfsterilisationsprozesse mit fraktioniertem Vorvakuum erfolgen, um die Luft soweit aus der Sterilisierkammer zu entfernen, dass ein ausreichender Verdünnungsfaktor erzielt wird und keine Luftinseln im Sterilgut zurückbleiben oder sich neu bilden können. Dampfströmungsverfahren ohne Fraktionierung sind nicht validierbar.

Des Weiteren gehört die Qualität des Sterilisierdampfs somit zu den wichtigsten Größen bei der Sterilisation. Dabei ist vor allem der Gehalt an nichtkondensierbaren Gasen von Bedeutung. Nichtkondensierbare Gase sind Gase, die unter den Bedingungen der Dampfsterilisation nicht kondensieren, d. h. unter allen vorliegenden Gegebenheiten gasförmig bleiben, auch wenn der Dampf zu flüssigem Wasser kondensiert. Bei den Gasen handelt es sich vor allem um Luft und ihre wesentlichen Bestandteile Sauerstoff, Stickstoff und Edelgase. Bereits geringste Mengen an nichtkondensierbaren Gasen im Dampf können wie Luft die Keimabtötung verhindern und zu unsterilen Produkten führen. Dabei verhalten sich nichtkondensierbare Gase so, dass sie sich während der Steigezeit des Sterilisationsprozesses im Gut leicht aufkonzentrieren und dort während der ganzen Haltezeit verharren. Die Aufkonzentration erfolgt, weil der Dampf am Sterilgut kondensiert, als Kondensat ein um 1000-fach kleineres Volumen einnimmt, abfließt und die nichtkondensierbaren Gase zurücklässt. Die nichtkondensierbaren Gase bilden dann in den Verpackungen oder den Instrumenten sowie Hohlkörpern gefährliche Luftinseln.

Die Validierung eines Sterilisationsprozesses kann nur dann erfolgen, wenn die Qualität des Sterilisierdampfs ausreichend untersucht und bestimmt wurde.

In der EN 285 wird der Wert von 3,5% V/V genannt. Dieser Wert dient als „Grenzwert“, bei dem der Dampfsterilisator noch seine an Prüfbeladungen ge-

messene, genormte Leistung erreichen muss. Dieser Wert wurde aufgrund von Erfahrungswerten festgelegt und bei Einhaltung wurden in der Regel keine Schwierigkeiten beim Sterilisationsprozess festgestellt.

Ein weiterer wichtiger Schritt ist die Charakterisierung des RD-Netzes. Dieses wird im Zuge der Validierung durchgeführt. In vielen Fällen kommt es zu starken Schwankungen im Gehalt an nichtkondensierbaren Gasen im RD-Netz. Insbesondere beim Nachspeisen von RD-Erzeugern kann es zu NKG-Spitzen im Netz kommen, wobei der Grenzwert deutlich überschritten wird. Die Messung der NGK sollte daher über einen längeren Zeitpunkt erfolgen, um das RD-Netz zu charakterisieren.

Die Abb. 3.11.3 zeigt den Verlauf der nichtkondensierbaren Gase nach dem RD-Netz unmittelbar vor dem Dampfsterilisator, aufgenommen mit einem kontinuierlich arbeitenden NKG-Messgerät der Firma SIMICON GmbH. Es zeigt deutlich die Nachspeisevorgänge eines RD-Erzeugers. Die NKG-Werte liegen weit oberhalb der geforderten Grenzwerte.

Der Gehalt an nichtkondensierbaren Gasen im Sterilisierdampf kann merklich reduziert werden, wenn für die pharmazeutische Industrie hergestellte Reinstdampferzeuger eingesetzt werden. Diese verfügen in der Regel über geeignete Verfahren, um den Gehalt an NKG zu reduzieren. Dazu gehören die thermischen, das Vakuum- und die Membran-Entgasungsverfahren.

Beim Einsatz eines thermischen Entgasers konnten NKG-Werte ermittelt werden, die eine Validierung der Dampfsterilisationsprozesse erst möglich machen, wie die Abb. 3.11.4 zeigt.

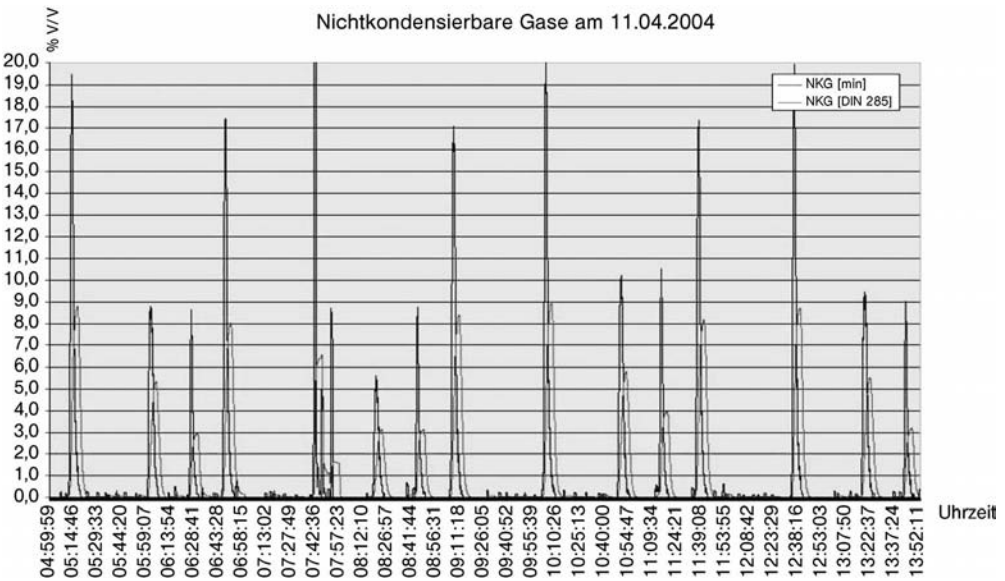


Abb. 3.11.3 Messprotokoll Gehalt %V/V an nichtkondensierbaren Gasen in Abhängigkeit von der Zeit an einem Dampfsterilisator *ohne* vorgeschaltete Speisewasserentgasung.

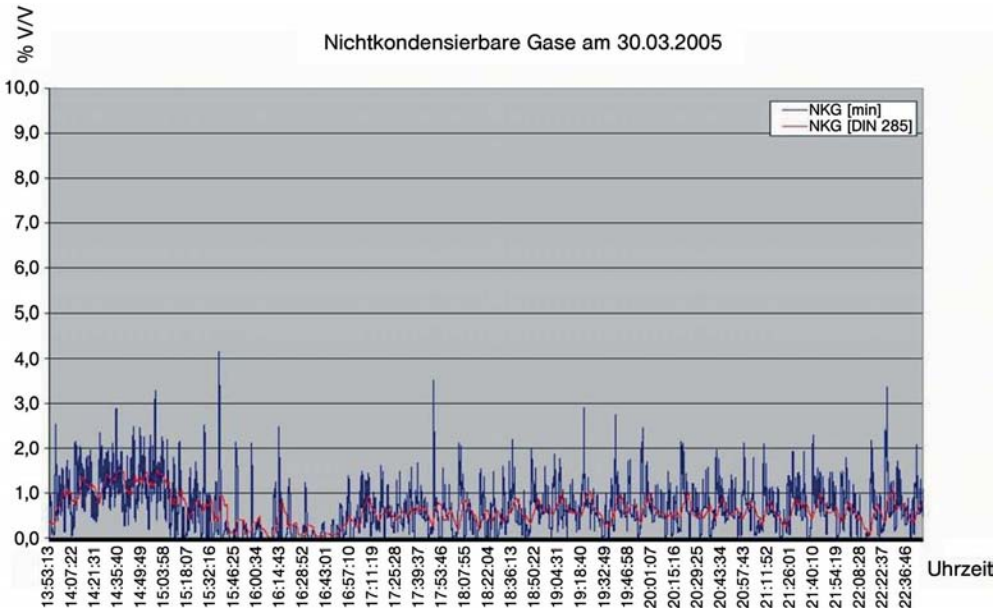


Abb. 3.11.4 Messprotokoll Gehalt V/V% an nichtkondensierbaren Gasen in Abhängigkeit von der Zeit an einem Dampfsterilisator *mit* vorgeschalteter Speisewasserentgasung.

Weiterhin ist es heute Stand der Technik, Pharma-Reinstdampf-Erzeuger mit Aqua purificata zu speisen. Dieses Wasser ist meistens mit einer entsprechenden Anlagenkombination aus Umkehrosmose und Elektrodiarese hergestellt und besitzt einen niedrigen Gehalt an Kohlendioxid. Über die Lagerung kann durch den Sterilfilter auf dem Lagertank jedoch wieder Kohlendioxid eindringen und zu NKG führen. Dies wird oftmals durch sog. „Kohlendioxid"-Fallen auf dem Lagertank verhindert.

Die im Speisewasser gelösten Gase, wie Stickstoff und Sauerstoff können nur durch eine Entgasung entfernt werden. Der Kieselsäuregehalt im Speisewasser sollte auch nicht mehr als 1 ppm SiO_2 übersteigen. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Löslichkeit atmosphärischer Gase in Wasser.

Es wird versucht, die Qualität des Speisewassers über die Leitfähigkeit zu charakterisieren. Grenzwerte von < 3 µS/cm sollen einen ersten Anhaltspunkt über die Entwicklung der Gase geben.

Über den täglich in der Kammer durchgeführten „Bowie-Dick"-Test versucht man, Leckagen und Luftinseln zu erfassen. Auch die Verwendung chemischer Indikatoren soll feststellen, ob NKG bei der Sterilisation einen Einfluss hatten. Die beiden Methoden stellen jedoch nur eine Momentaufnahme dar und können nicht den absoluten oder auch kritischen Grenzwert erfassen.

Tabelle 3.11.4 Löslichkeit und Absorptionskoeffizient atmosphärischer Gase im Wasser (aus WABAG, Handbuch Wasser, Wabag, Wassertechnische Anlagen GmbH, 8. Auflage 1996).

Temperatur	Sauerstoff		Stickstoff		Kohlenstoffdioxid	
	Sättigungskonzentration	Absorptionskoeffizient	Sättigungskonzentration	Absorptionskoeffizient	Sättigungskonzentration	Absorptionskoeffizient
°C	$g\,m^{-3}$		$g\,m^{-3}$		$g\,m^{-3}$	
0	70 [a)]	0,049	29	0,023	3400	1,71
5	61 [a)]	0,043	26	0,021	2800	1,42
10	54 [a)]	0,038	24	0,019	2400	1,19
15	49 [a)]	0,034	21	0,017	2000	1,02
20	44 [a)]	0,031	19	0,015	1700	0,88
25	40 [a)]	0,028	18	0,014	1500	0,76
30	37 [a)]	0,026	16	0,013	1300	0,67

a) Man beachte, dass in Luft die Sauerstoffkonzentration nur 0,21 beträgt, sodass bei freier Atmosphäre nur 21% der Sättigungskonzentration von Sauerstoff erreicht werden.

3.11.8.2 **Prüfung der Dampfqualität**

In den letzten Jahren hat die qualitative Erfassung der RD-Qualität merklich zugenommen. Im Allgemeinen werden an das RD-Kondensat die gleichen Qualitätsanforderungen wie an Wasser für Injektionszwecke gestellt. In der EN 285 werden die Methoden zur Überprüfung der Dampfqualität beschrieben. Es gibt drei wichtige Parameter, die zu bestimmen sind: nichtkondensierbare Gase, Überhitzung und Trockenheit des Reinstdampfs. Die Bestimmungen sind aber sehr aufwändig und werden zum großen Teil noch manuell durchgeführt.

In der HTM 2010 wird von einer jährlichen Messung der RD-Qualität gesprochen. Diese Anzahl ist sicherlich zu gering, um Schwankungen oder andere negative Einflüsse in einem RD-Netz zu entdecken. Weiterhin ist es in der HTM 2010 implizit, dass täglich ein Bowie-Dick-Test durchgeführt wird und dass durch weitere Indikatoren eventuell auf vorhandene NKG geschlossen werden kann [3.11.8].

Automatische Messgeräte mit guter Genauigkeit zur Bestimmung der Dampfqualität aller drei Parameter (nichtkondensierbare Gase, Überhitzung und Trockenheit des Reinstdampfs) bietet bisher nur ein Hersteller in Kombination an [3.11.9].

Links ist der NKG-Analyzer mit mehreren Schnittstellen dargestellt. Mit einem USB-Stick kann dieser auch als autarker Datenlogger fungieren. Rechts ist der Messkopf des Steam-Analyzers abgebildet, der die Dampffeuchte und Überhitzung während der Sterilisationsprozesse kontrolliert. Dieser wird in die Rohrleitung zum Verbraucher angeschlossen.

Weiterhin sehr wichtig ist die Stelle am RD-Erzeuger oder im Verteilnetz, an welcher die Apparatur angeschlossen wird, um die RD-Qualität zu erfassen. Die

Abb. 3.11.5 NKG-Analyzer.

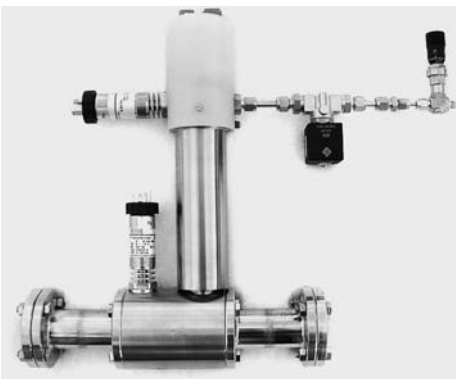


Abb. 3.11.6 Steam-Analyzer, Fa. SIMICON GmbH.

Abb. 3.11.7 Steam-Analyzer, angeschlossen im Deutschen Herzzentrum München.

Stelle sollte so beschaffen sein, dass es den nichtkondensierbaren Gasen im RD auch möglich ist, komplett in die Messapparatur zu gelangen. Senken, Tiefstellen, Manometer-U-Anschlüsse etc. sind hierfür ungeeignet. Hier besteht die Möglichkeit, dass sich RD-Kondensat bildet und es den NKG schwer bis unmöglich macht, diese Stelle zu passieren. Als Ergebnis resultiert eine Verfälschung der Messergebnisse.

Gut geplante RD-Erzeuger und Verteilsysteme sollten in der Lage sein, die geforderten Grenzwerte für die RD-Qualität einzuhalten.

3.11.8.3 **Entgasung**

Um den in der DIN 58950 festgelegten Gehalt an nichtkondensierbaren Gasen einzuhalten, kann es notwendig sein, ein geeignetes Entgasungsverfahren in den Reinstdampferzeuger zu integrieren. Nichtkondensierbare Gase sind im Speisewasser für den Reinstdampferzeuger gelöst und gelangen bei der Verdampfung mit in den Reinstdampf. Ziel ist es, durch eine geeignete Methode die Gase vorher zu entfernen.

Ein mögliches Verfahren ist die thermische Entgasung bei Normaldruck und Temperaturen unterhalb des Siedepunkts oder im Überdruck bei 105 °C. Wenn größere Mengen an Gas gelöst sind, so tritt vor dem Erreichen des Siedepunkts eine Blasenbildung auf. Diese steht in Verbindung mit einer spontanen Entgasung. Diese findet aber nicht zu 100% statt und es bleibt eine Restmenge an Gasen gelöst. Das verbleibende Gas kann nur durch einen Diffusionsprozess entfernt werden [3.11.10].

Verschiedene Systeme arbeiten mit einer thermischen Entgasung vor Eintritt des Speisewassers in den Reinstdampferzeuger oder die thermische Entfernung der Gase findet an einer geeigneten Stelle innerhalb der Anlage im Überdruck statt, wobei die Entgasungswirkung erheblich höher ist als bei Normaldruck. Zu beachten ist, dass bei der thermischen Entgasung immer eine gewisse Menge an Dampf als Brüden verloren geht.

Eine weitere Möglichkeit der Entgasung bietet die vorgeschaltete Membranentgasung. Dieses Verfahren hat sich, besonders im Bereich der Herstellung von Purified Water, durch eine Kombination von Umkehrosmose und Elektrodiarese, durchgesetzt. Die Elektrodeionisation ist in der Lage, bestimmte Mengen von gelöstem Kohlendioxid im Speisewasser zu entfernen. Übersteigen diese einen gewissen Grenzwert, so führt das zu einer Überlastung des Elektrodiaresemoduls, bezogen auf die Kapazität des Anionen-Austauscher-Harzes. Dies hat zur Folge, dass die Ionen-Abreicherungsleistung der Diarese sinkt, sobald das Harz erschöpft ist. Um dieses zu verhindern, platziert man vor diese Komponente ein Entgasungsmodul.

Das gleiche Entgasungsmodul kann auch vor einen Reinstdampferzeuger geschaltet werden. Über einen Diffusionsprozess innerhalb des Entgasungsmoduls erfolgt die Entgasung aufgrund des Partialdruckgefälles der im Wasser gelösten Einzelgase. Das Modul ist als Hohlfasermodul ausgeführt. Innerhalb der Hohlfasern befindet sich das sog. Strippgas. Dabei kann es sich je nach Beladezustand des Speisewassers mit Gasen auch um sterile Druckluft handeln. Der Diffusionsprozess kann auch durch Anlegen eines Vakuums verbessert werden. Die Außenseite der Hohlfasermodule wird im Gegenstrom vom Speisewasser umspült. Durch das Partialdruckgefälle diffundieren die Gase aus dem Speisewasser in das Strippgas oder werden von einer Vakuumpumpe abgesaugt. Zu beachten ist, dass diese Module empfindlich gegenüber der Anwesenheit von

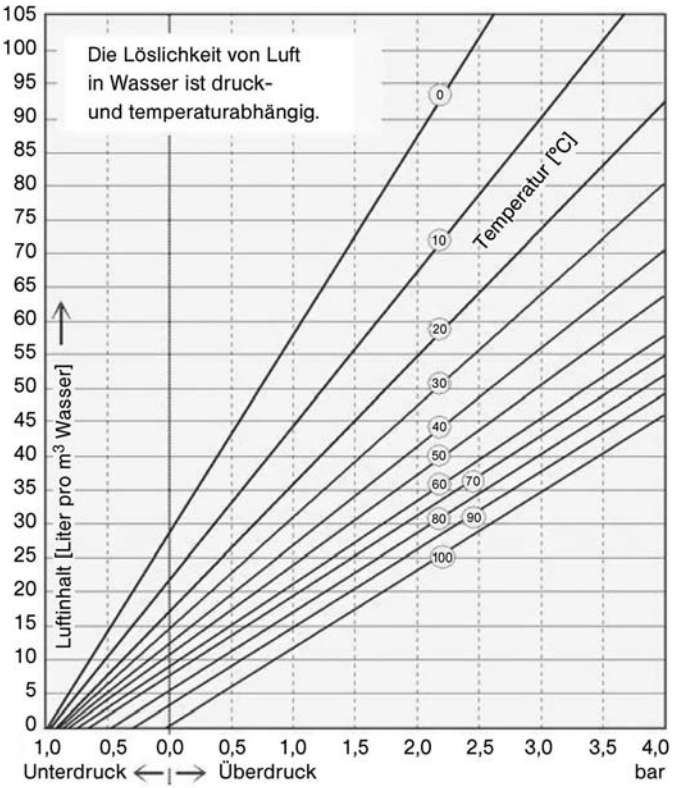


Abb. 3.11.8 Löslichkeitsprodukt von Luft in Wasser.

Abb. 3.11.9 Anlage der Fa. ELMAK Wassertechnik.

Ozon im Speisewasser reagieren. Dies kann auch zur Zerstörung dieser Module führen.

Eine gute und kostengünstige Variante ist die Entgasung mittels einer Vakuumentgasungsanlage, bei der über das Anlegen eines Vakuums eine ausreichend große Menge an vorhandenen Gasen aus dem Speisewasser entfernt werden kann. Der Effekt beruht auf dem druck- und temperaturabhängigen Löslichkeitsprodukt von Luft in Wasser. Je höher die Temperatur und je niedriger der Druck, desto weniger Gase sind im Wasser vorhanden.

Diese Systeme werden vor allem im Bereich des Gesundheitswesens, z. B. bei Dampferzeugern für Sterilisatoren, im Krankenhaus eingesetzt.

3.11.8.4 **Tröpfchenabscheidung**

Von einem Reinstdampferzeuger wird Sattdampf in das Verteilsystem eingespeist. Dieses sollte so ausgelegt sein, dass stets Sattdampfverhältnisse vorliegen. Dazu muss entstehendes Kondensat über Kondensatabscheider an geeigneten Stellen abgeführt werden. Ist dies nicht im ausreichenden Maße der Fall, so entsteht Kondensat, das vom Reinstdampf mitgerissen wird. Nasser Dampf bewirkt eine Erosion der Leitungen. Durch den Einbau von „Wasserabscheidern", sog. Dampftrocknern, werden Dampfleitungen entwässert.

Natürlich kann durch eine fallende Verlegung der Reinstdampfverteilleitung auch eine Entwässerung bewirkt werden. Um unnötiges Kondensat an der Entnahmestelle zu vermeiden, wird an einer Zapfstelle der Reinstdampf oben und nicht unten an der Hauptleitung entnommen [3.11.11].

3.11.8.5 **Messung der Leitfähigkeit**

Als Qualitätsmerkmal des Reinstdampfs wird die Leitfähigkeit des Dampfkondensats herangezogen. Beim Betrieb der Anlage kondensiert man kontinuierlich einen geringen Teil des Dampfs mittels Kühlwasser in einem Wärmetauscher. Im Kondensat wird durch eine Leitfähigkeitsmesszelle die Leitfähigkeit in Abhängigkeit von der Temperatur gemessen.

In der DIN 58950 wird für Kondensat von pharmazeutischem Reindampf die Qualität gemäß WFI auf Basis des Europäischen Arzneibuches herangezogen. In der Praxis wird diese noch mit dem Amerikanischen Arzneibuch USP (jeweils aktuelle Ausgabe) kombiniert. Folgende Qualitäts-Anforderungen findet man oft:

- Leitfähigkeit: < 1,1 µS/cm
- Keimzahl: < 10 KBE/100 ml
- Pyrogene: < 0,25 EU/ml
- TOC: < 500 ppb
- Nitrat: < 0,2 mg/l
- Schwermetalle: < 0,1 mg/l.

3.11.8.6 Endotoxin-Challenge-Test

Zum Nachweis der Leistungsfähigkeit eines Reinstdampferzeugers kann auch ein sog. Endotoxin-Abreicherungstest durchgeführt werden. Damit wird nachgewiesen, dass die oftmals geforderte Abreicherung von mind. 3 log Stufen erreicht wird.

Es ist zu beachten, dass bei diesem Test die Anlage „künstlich" mit Endotoxinen belastet wird. Auf jeden Fall muss validiert nachgewiesen werden, dass die mit Endotoxinen beaufschlagte Anlage auch wieder von diesen frei gespült worden ist. Dieses Bedarf einer Testung des Spülmediums auf Endotoxinfreiheit.

3.11.9 Reinstdampfsysteme

Die Auslegung von Reinstdampfsystemen unterscheidet sich von Reinstwassersystemen stark, da keine Lagerung von Reinstdampf erfolgt. Es gelten jedoch ähnliche Anforderungen an die verwendete Materialqualität wie bei Reinstwassersystemen. Reinstdampfverteilsysteme sind durch die stetig vorhandene Wärme normalerweise frei von mikrobiologischem Wachstum. Ein wichtiger Punkt ist jedoch die geeignete Abführung von Kondensat, da hier beim Abkühlen mikrobiologisches Wachstum möglich ist.

3.11.9.1 Material- und Oberflächenanforderungen an Reinstdampferzeuger und Reinstdampfsysteme

Aufgrund des aggressiven Verhaltens von Reinstwasser werden Reinstdampferzeuger üblicherweise aus inerten Materialien wie Edelstahl gefertigt.

Im Allgemeinen sollte die Anlage im produktberührten Teil aus Edelstahl Typ AISI 316L gefertigt sein. Unter diesen amerikanischen Normbegriff fallen die Stähle Typ 1.4404 und 1.4435. Da als Speisewasser für Reinstdampferzeugern oftmals Purified Water verwendet und schon als Vorstufenprodukt betrachtet werden kann, sollten diese Leitungen auch aus dem gleichen Material hergestellt sein. Es ist darauf zu achten, dass kein Chlor im Speisewasser enthalten sein darf. Der Rahmen kann aus dem Material AISI 304 (1.4301) hergestellt sein.

Die Oberfläche des Reinstdampferzeugers kann mechanisch oder elektrochemisch auf die gewünschte Feinheit gebracht werden. Eine Passivierung des Systems ist obligatorisch.

Die Oberflächenrauigkeit von 0,8 µm (1,6 µm im Längsnahtbereich) ist vollkommen ausreichend. Die Verlegung der Rohrleitungen erfolgt so weit wie möglich mit einem automatischen WIG-Orbitalschweißverfahren. Falls dies nicht möglich ist, muss manuell geschweißt werden. Im Bereich der Rohrleitung wird ohne Zusatz von Material geschweißt. Die Qualität der Schweißnähte sollte falls notwendig endoskopiert und dokumentiert werden. Die Oberflächenrauigkeit wird mit einem geeigneten Messverfahren ebenfalls nachgewiesen und dokumentiert. Alle Messwerte sollten anhand einer Isometrie der Verrohrung rückführbar sein.

3.11.9.2 **Design von Reinstdampfnetzen**

Die verfahrenstechnische Auslegung von Reinstdampfsystemen kann ähnlich der Auslegung von Sattdampfsystemen im Heizdampfbereich durchgeführt werden. Im Unterschied dazu wird bei Reinstdampfnetzen in den meisten Fällen nicht mit einer Kondensatrückführung zum Erzeuger gearbeitet. Folgende Punkte sollten berücksichtigt werden [3.11.11]:

- Der Druckverlust und die Fließgeschwindigkeit des Sattdampfs müssen insbesondere bei langen Verteilleitungen in den zulässigen Grenzen bleiben. Die Geschwindigkeit sollte zwischen 25 und 30 m/s liegen. Auf Basis des gewünschten Durchsatzes kann z. B. über Diagramme die dafür notwendige Rohrleitungsdimension ermittelt werden. Zu hohe Geschwindigkeiten führen zu Lärm, Rohrleitungserosion (kürzere Lebenszeit der Verrohrung) und einer Erhöhung des Druckverlustes.
- Die Längenausdehnung von Rohrleitungen sollte berücksichtigt werden. Durch die Wahl geeigneter Rohrhalterungen und Dehnungsbögen (z. B. U-Rohr) wird dafür gesorgt, dass sich die einzelnen Leitungsabschnitte nicht zu stark bewegen.
- Die fachgerechte Isolierung der Rohrleitung sollte aufgrund der Arbeitssicherheit und zwecks Vermeidung von Wärmeverlusten nicht außer Acht gelassen werden. Bei der Isolierung sollte nur chloridfreies Material verwendet werden.
- Geeignete Entfernung des entstehenden Kondensats aus dem Verteilnetz. Dies kann auch durch eine natürliche Entwässerung durch fallend verlegte Rohrleitungen erfolgen. Ein Gefälle von 1 : 100 bis 1 : 200 in Strömungsrichtung des Dampfs hat sich bewährt.

  Die Leitungen sollten ohne „Säcke“ verlegt werden. Alle 25–50 m kann ein Kondensatabscheider zur Streckenentwässerung installiert werden. Dieses ist auch unterhalb von Steigrohren anzuraten. Die Entwässerung von Dampfleitungen dient der Vermeidung von Wasserschlägen in der Leitung.

  Durch das Anfahren der Zapfstellen von unten kann auch der Effekt der natürlichen Entwässerung ausgenutzt werden.

  Es ist darauf zu achten, dass es durch ein beim Abschalten und Abkühlen des Reinstdampfnetzes entstehendes Vakuum nicht dazu kommt, dass Abwasser in das Reinstdampfnetz gesaugt wird. Dieses Risiko kann auch durch die automatische Sterilbelüftung des Systems beim Abschalten verhindert werden.

  Für Kondensatabscheider gelten oft die gleichen Materialanforderungen wie für die Reinstdampfleitung.
- Die Entnahmemengen an den einzelnen Zapfstellen müssen bekannt sein oder definiert werden.
- Die fachgerechte Auslegung der Komponenten und Armaturen ist wichtig. Es stehen Kugelhähne und Membranventile zur Auswahl. Bei letzteren sollten Membranen in Sandwich-Bauweise, bestehend aus EPDM mit Teflon zum Einsatz kommen. Der Dampf kommt nur mit der Teflonschicht in Berührung. Aus Sicherheitsgründen haben Membranventile einen Vorteil, da ge-

genüber dem Kugelhahn nicht die Gefahr einer fälschlichen sofortigen 100%igen Öffnung besteht.
Als Rohrverbindungen eignen sich Clamp-Verbindungen, Sterilflansche und Sterilverschraubungen.
- Nichtkondensierbare Gase können durch thermische Kondensatabscheider entfernt werden.

Die Abb. 3.11.10 zeigt ein typisches Reinstdampfverteilnetz. Aus dem darauf folgenden Diagramm kann man einen ersten Ansatz für die Auslegung eines Reinstdampfnetzes erhalten.

3.11.9.3 **Passivierung von Reinstdampfsystemen**

Die Passivierung von RD-Systemen sollte nicht außer Acht gelassen werden. Diese stellt sich in der Praxis aufwändiger als bei anderen, geschlossenen Reinstwasserverteilsystemen dar, da ein Reinstdampfsystem als „Stichleitungssystem" ausgeführt ist. Deshalb ist eine hohe Anzahl von Entleerungen und Auffangsystemen für das Passivierungsmittel notwendig. Sinnvoll hat sich das Verlegen von Schlauchleitungen erwiesen, um das Passivierungsmittel über die einzelnen Verbraucherstellen wieder über den Passivierungsbehälter zu zirkulieren.

Bei der Erstreinigung des Systems sollten bestimmte Punkte eingehalten werden.

Allgemein Der Zweck der chemischen Behandlung von Edelstahlsystemen ist die Wiederherstellung einer ungestörten Passivschicht der Rohrleitungsinnenoberflächen nach der Installation durch entsprechende Schweißverfahren. Die Oberflächenqualität soll durch das Passivierungsverfahren nicht in Mitleidenschaft gezogen werden.

Austenitische Edelstähle haben dabei die Eigenschaft, auf ihren metallisch reinen und sauberen Oberflächen bei Anwesenheit von Sauerstoff eine dichte und chemisch inerte chromoxidreiche Schutzschicht (Passivschicht) zu bilden.

Unter Passivierung versteht man den chemischen Vorgang, dass der sachgerecht vorgereinigten Edelstahloberfläche Sauerstoff angeboten wird. Speziell die chemisch unedlen Chromatome an der Edelstahloberfläche bilden sehr rasch chemisch inertes Chromoxid. Durch geeignete Wahl eines chemischen Passivierungsmittels kann das Sauerstoffangebot stark erhöht werden, um sehr rasch eine ausgeprägte Chromoxidschicht zu bilden. Dieses Mittel muss in der Lage sein, zusätzliche Sauerstoffatome zur Verfügung zu stellen.

In der Praxis hat sich der Einsatz von Salpetersäuremischungen bewährt, da Salpetersäure oxidierend wirkt und freie Sauerstoffatome abgeben kann. Reine Salpetersäurelösungen haben allerdings keinen nennenswerten Reinigungseffekt zur Folge. Deshalb empfiehlt sich die Zugabe von Chelaten, welche zusätzlich Fe-Kontaminationen an der Edelstahloberfläche entfernen können.

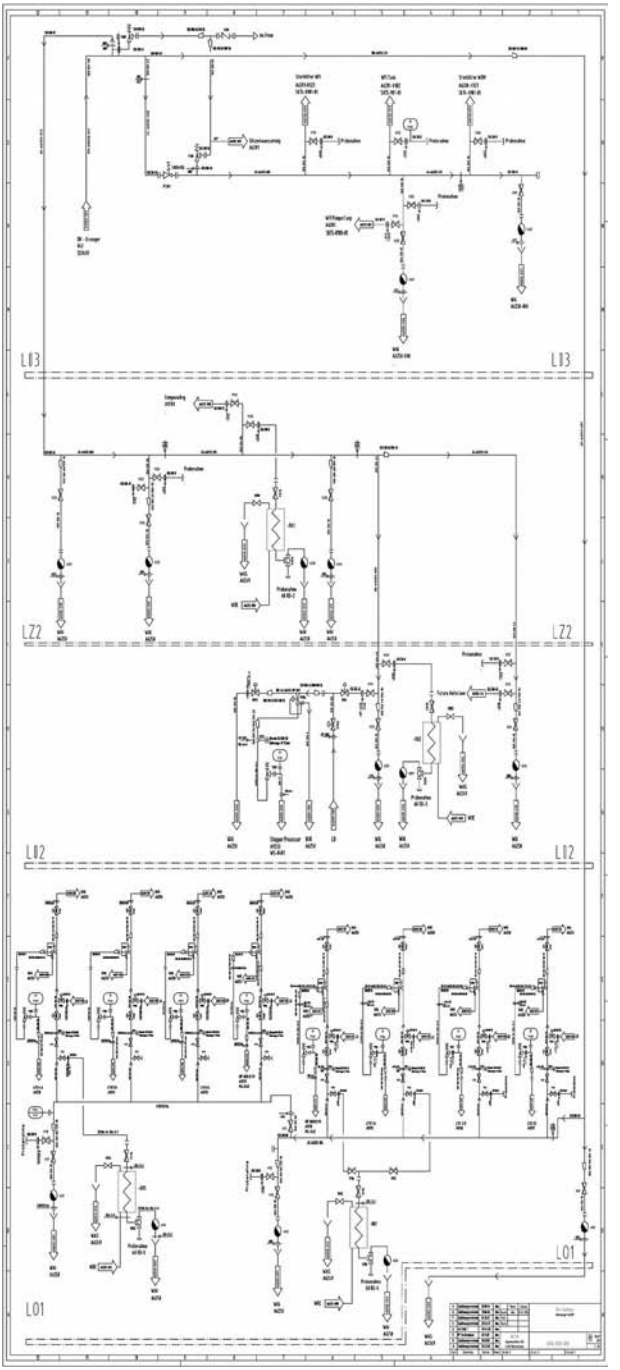


Abb. 3.11.10 Beispiel Reinstdampfverteilnetz
(Quelle: Getinge ALFA AG, www.getinge.ch).

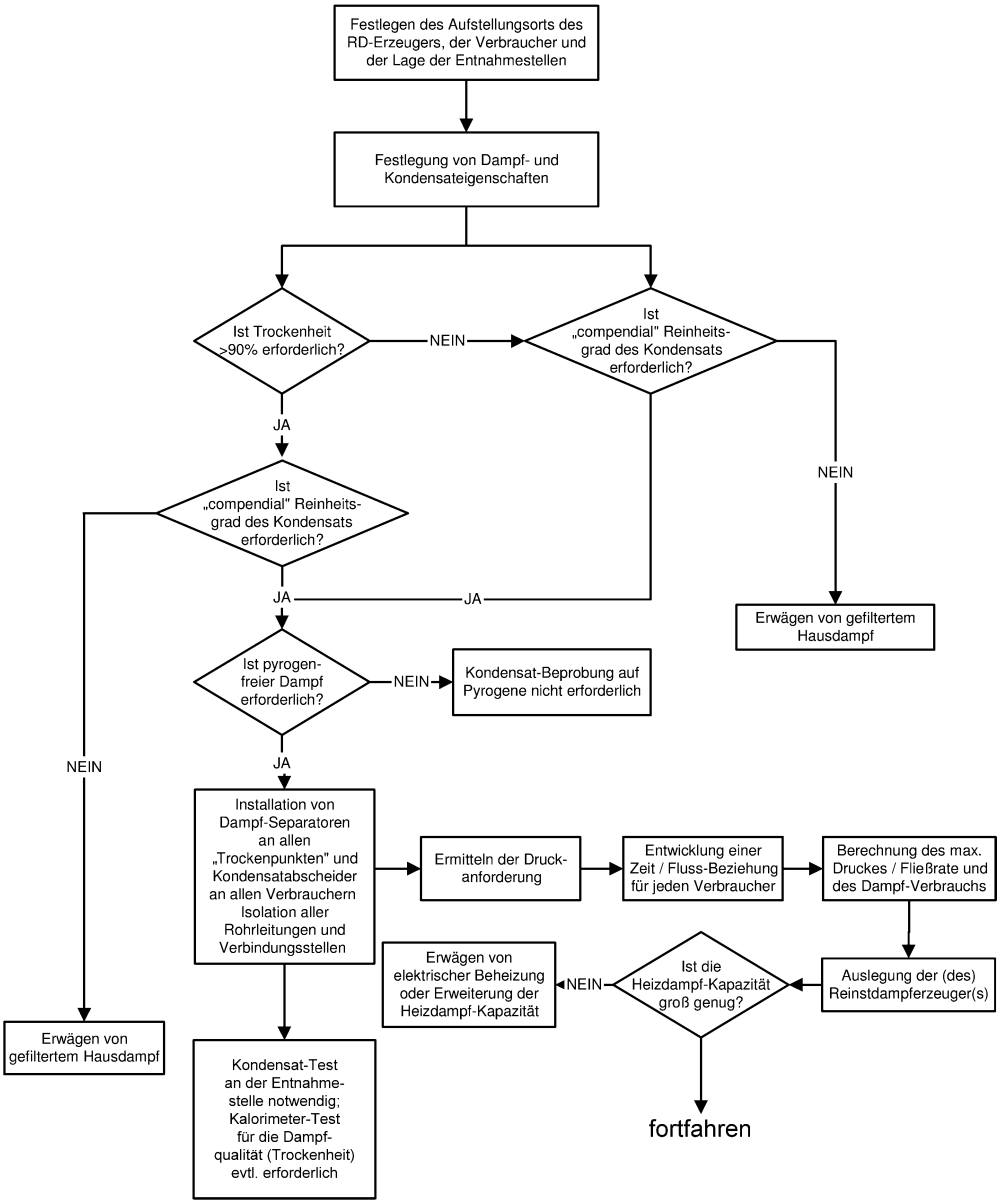

Festlegen des Aufstellungsorts des RD-Erzeugers, der Verbraucher und der Lage der Entnahmestellen
Festlegung von Dampf- und Kondensateigenschaften
Ist Trockenheit >90% erforderlich?
NEIN
Ist „compendial" Reinheits-grad des Kondensats erforderlich?
JA
NEIN
Ist „compendial" Reinheits-grad des Kondensats erforderlich?
JA
JA
Erwägen von gefiltertem Hausdampf
Ist pyrogen-freier Dampf erforderlich?
NEIN
Kondensat-Beprobung auf Pyrogene nicht erforderlich
NEIN
JA
Installation von Dampf-Separatoren an allen „Trockenpunkten" und Kondensatabscheider an allen Verbrauchern Isolation aller Rohrleitungen und Verbindungsstellen
Ermitteln der Druck-anforderung
Entwicklung einer Zeit / Fluss-Beziehung für jeden Verbraucher
Berechnung des max. Druckes / Fließrate und des Dampf-Verbrauchs
Auslegung der (des) Reinstdampferzeuger(s)
Ist die Heizdampf-Kapazität groß genug?
NEIN
Erwägen von elektrischer Beheizung oder Erweiterung der Heizdampf-Kapazität
Erwägen von gefiltertem Hausdampf
Kondensat-Test an der Entnahme-stelle notwendig; Kalorimeter-Test für die Dampf-qualität (Trockenheit) evtl. erforderlich
fortfahren

Abb. 3.11.11 Auslegung eines Reinstdampfsystems (Entscheidungsbaum übersetzt aus ISPE-Baseline Volume 4 „Water and Steam Systems").

Der Prozess der erfolgreichen Passivierung setzt allerdings voraus, dass die Edelstahloberfläche tatsächlich auch passivierbereit ist – also frei von organischen und anorganischen Kontaminationen wie:

- Fette/Öle: ≤ 1 mg/m^2
- Lacke, Farben: keine
- Eisenoxide: keine (max. strohgelbe Farbe bei Formiergasschweißung)
- sonstige Metalloxide (Al_2O_3 etc.): $< 0{,}1$ mg/m^2
- Schleifabriebe: $< 0{,}1$ mg/m^2.

Reinigungsoperationen vor dem Passivierungsvorgang verstehen sich also je nach Verunreinigung (Art und Menge) als eine unbedingt notwendige Vorbehandlung und subsumieren dabei je nach Bedarf/Befund:

- entfetten
- beizen
- derougen
- elektropolieren.

In diesem Sinne können Reinigungsoperationen je nach Kontamination durchaus auch zwei- oder mehrstufig sein.

Nach der Installation von neuen Reinstdampfsystemen ist grundsätzlich eine alkalische Vorreinigung (Entfettung) eine wichtige Voraussetzung, um anschließend eine erfolgreiche Passivierung, d. h. Ausbildung einer ausgeprägten und homogenen Passivschicht, durchführen zu können.

Verfahrensablauf, Spezifikation

Tabelle 3.11.5 Innerbetriebliche Vorschriften der Fa. Ateco AG, www.ateco.ch [3.11.12].

Reinigungssystem einrichten	Auffangbehälter, Pumpen und Erhitzer installieren, Vor- und Rücklaufleitungen anschließen, Rohrleitungen verbinden, System mittels Wasserdruckprobe auf Dichtheit prüfen	
Alkalische Entfettung (KOH)	Medium	Proklenz 1000 SGA (chloridfrei)
	Temperatur	$\geq 50\,^{\circ}$C
	Dauer	90 min
	Fließgeschwindigkeit	min. 0,5 m/s
Zwischenspülen (RO-Wasser)	Medium	RO-Wasser (Leitfähigkeit < 3 µS/cm)
	Temperatur	20–25 °C
	Dauer	bis pH < 7
	Fließgeschwindigkeit	min. 0,5 m/s
Passivieren (HNO_3, Chelate)	Medium	RP pharma (chloridfrei)
	Temperatur	20–30 °C
	Dauer	30–60 min bei elektropolierten Oberflächen 90–120 min bei mechanisch polierten Oberflächen
	Fließgeschwindigkeit	min. 0,5 m/s

Tabelle 3.11.5 (Fortsetzung)

Endspülen (RO-Wasser/WFI)	Medium	RO-Wasser (Leitfähigkeit < 3 µS/cm) oder WFI
	Temperatur	20–25 °C
	Dauer	bis Leitfähigkeit Rücklauf = Leitfähigkeit Vorlauf + 1 µS/cm
	Fliessgeschwindigkeit	min. 0,5 m/s
Reinigungssystem demontieren	Verbindungsleitungen, Vor- und Rücklaufleitungen, Auffangbehälter, Pumpen und Erhitzer demontieren	
Dokumentation	Pharmagerechte Dokumentation sämtlicher Arbeitsprozesse: Teil dieser Dokumentation sind Arbeitsanweisungen für die jeweiligen Reinigungs-/Passivierungs- und Spülprozesse, ein Sicherheitskonzept mit genauen Anweisungen bezüglich Arbeitssicherheit, Sicherheitskleidung und Notfallmaßnahmen sowie einem Durchführungsprotokoll. Mit diesem Protokoll wird der gesamte Prozess Schritt für Schritt festgehalten und nach genau definierten Akzeptanzkriterien geprüft. Abweichungen werden aufgeführt, begründet und falls nötig Gegenmaßnahmen ausgeführt	

3.11.9.4 **Qualifizierung von Reinstdampferzeugern und Reinstdampfsystemen**

In diesem Abschnitt wird auf die Notwendigkeit hingewiesen, dass pharmazeutische Reinstdampferzeugung und Verteilung auch der Qualifizierung unterliegen. Für eine exakte Anleitung zur GMP-gerechten Qualifizierung von Anlagen und Systemen wird auf weiterführende Literatur verwiesen.

Als Basis können dazu folgende Quellen herangezogen werden:

- aktuelle GMP-Richtlinien, EG-GMP-Leitfaden,
- Bau-, Prüf- und Abnahmevorschriften des Kunden,
- Europäisches Arzneibuch, Ph. Eur. in der jeweils gültigen Ausgabe,
- Amerikanisches Arzneibuch, USP in der jeweils gültigen Ausgabe,
- VDMA-Richtlinien,
- alle Normen, die für die CE-Konformitätserklärung nach der EG-Maschinenrichtlinie 89/392/EWG notwendig sind,
- Unfall-Verhütungsvorschriften,
- Druckbehälterverordnung,
- FDA-Regulatorien, Part 11,
- Rohrleitungsspezifikation des Kunden,
- FDA Guide to inspections of high purity water systems,
- DIN 58950 etc.

Grundsätzlich muss zu jeder Zeit sichergestellt sein, dass Reinstdampf mit der gewünschten Qualität produziert wird. Auch sollte der Fall „Leitfähigkeit schlecht“ im Zuge einer Risikoanalyse betrachtet und entsprechende Maßnahmen festgelegt werden.

Basis ist ein Validierungsmasterplan, in welchem die Qualifizierungs- und Validierungsschritte festgelegt und koordiniert werden. Ziel einer Qualifizierung

ist es, nachzuweisen, dass die zu qualifizierende Anlage und das System mit den aktuellen GMP-Anforderungen und internationalen Normen übereinstimmen. Zusätzlich wird unter Einbezug der aktuellen EG-GMP-Richtlinien der Abgleich zwischen Pflichten- und Lastenheft durchgeführt.

Es gibt die sog. prospektive Qualifizierung, bei der im Zuge eines Neuprojekts ein System qualifiziert wird. Weiterhin kann es notwendig sein, den Zustand einer Anlage nach mehreren Betriebsjahren erneut zu überprüfen, um den qualifizierten Status aufrechtzuerhalten. Diese Vorgehensweise wird Requalifizierung genannt. Weiterhin kann auch bei kritischen oder qualitätsrelevanten Änderungen an der Anlage eine Requalifizierung notwendig werden.

Bei Änderungen am System müssen diese in Anträgen geplant, freigegeben und dokumentiert werden. Die Außerinbetriebnahme bzw. Stilllegung einer Anlage oder eines Anlagenteils ist Teil des Lebenslaufs des Systems und muss entsprechend geplant und dokumentiert werden [3.11.13]. Folgende Abschnitte sollten in einer Qualifizierung enthalten sein:

- Risikoanalyse
- Qualifizierungsplan
  - DQ-Prüfplan, DQ-Prüfprotokolle (Design-Qualifizierung)
  - IQ-Prüfplan, IQ-Prüfprotokolle (Installations-Qualifizierung)
  - OQ-Prüfplan, OQ-Protokolle (Funktions-Qualifizierung)
- Qualifizierungsbericht
- Lastenheft
- Pflichtenheft
- Technische Dokumentation
  - Bedienungsanleitung, Beschreibung der Anlage
  - Hinweise über Installationsvorbereitungen, Maßnahmen
  - Definition der Anschlussmedien
  - Beschreibung des Steuerungssystems
  - Wartungshinweise, Fehlersuchliste
  - R+I Schemata inkl. Stücklisten
  - Aufstellungsplan
  - Ersatzteillisten
  - Technische Zeichnungen
  - Technische Einzelteildokumentation aller eingebauten Komponenten
  - Kalibrierungszertifikate
  - FAT-Protokoll
  - Elektro- und MSR-Unterlagen
  - GAMP-Dokumentation
  - CFR Part 11 Dokumentation
  - Passwort-Regelung
  - CE-Konformitätserklärung
  - Materialzertifikate
  - Oberflächengütenachweis
  - Isometrie
  - Schweißnahtdokumentation

  - Liste aller eingesetzten Filter und Integritätsnachweise
  - Bescheinigung für Druckbehälter
  - Nachweis über Passivierung
  - Reinigungsanleitung
  - Schulungsnachweis
  - SAT-Unterlagen
- PQ (Verfahrens-Qualifizierung).

Folgende Dokumente und Test sollten im Zuge der Qualifizierung auf jeden Fall vorhanden sein oder durchgeführt werden:

Design-Qualifikation:
- Erstellung eines Pflichtenhefts.

Installations-Qualifikation:
- Testprotokolle z. B. zur Überprüfung der produktberührenden Bauteile, Filter auf Übereinstimmung mit der Spezifikation
- Überprüfung ob R&I-Fließschemata, Messstellenliste und Pneumatik-Schema als „as-built"-Version vorhanden sind
- Testprotokolle zur Überprüfung der Ein- und Ausgänge der Steuerung
- Software Dokumentation als Ausdruck etc.

Funktions-Qualifikation:
- Testprotokolle zur Überprüfung der Bedieneroberfläche (Visualisierung)
- Alarm- und Störmeldetests
- Überprüfung der Sicherheitseinrichtungen (z. B. Not-Aus-Knopf)
- Überprüfung der Betriebsarten, Programme und Sonderfunktionen
- Überprüfung der Grenzwert- und Prozessüberwachung
- Disaster Recovery Test, Überprüfung des Wiederanlaufens des Systems nach einem Stromausfall
- System Recovery Test, Überprüfung des Wiederanlaufens des Systems nach Systemausfall
- Überprüfung der Zugangsberechtigung, Zuordnung von Bedienerrechten
- Plausibilitätstest der Eingabewerte etc.

3.11.10 Abkürzungsverzeichnis

API	Active pharmaceutical ingredients
CFR	Code of Federal Regulations
FAT	Factory Acceptance Test
GAMP	Good Automated Manufacturing Practice
GMP	Good Manufacturing Practice
HTM	Health Technical Memorandum
HVAC	Heating, ventilation, air conditioning

PIC Pharmaceutical Inspection Convention
RD Reinstdampf
SAT Site Acceptance Test
USP United States Pharmacopeia
LVP Large Volume Parenterals

3.11.11 Literatur

3.11.1 Bauer, Fröming, Führer (1986) Pharmazeutische Technologie
3.11.2 Water and Steam Systems Baseline Guide (2001) Vol 4
3.11.3 VOI Wärmeatlas (1994) 7. Aufl.
3.11.4 Bendlin H, Eßmann M (2004) Reinstwasser, Planung, Realisierung, Qualifizierung von Reinstwassersystemen. Maas & Peither GMP Verlag, Schopfheim
3.11.5 Sattler K (1988) Thermische Trennverfahren, Grundlagen, Auslegung, Apparate. VCH-Verlag, Weinheim
3.11.6 EG-Leitfaden einer guten Herstellungspraxis für Arzneimittel (2000)
3.11.7 EN 285, Oktober 2006
3.11.8 Shuttleworth K (2000) The application of steam quality test limits
3.11.9 SIMICON GmbH, 81829 München
3.11.10 WABAG (1996) Handbuch Wasser, Wabag, Wassertechnische Anlagen GmbH, 8. Aufl.
3.11.11 Sarco GmbH, Grundlagen der Dampf- und Kondensatwirtschaft
3.11.12 ATECO AG, Rheinfelden, Interne Firmenvorschrift, www.ateco.ch
3.11.13 GMP-Berater, Maas & Peither GMP-Verlag, Schopfheim

3.12 Messdatenerfassung und statistische Datenanalyse

Rüdiger Gössl

„In God we trust, all others must bring Data“ lautete die Antwort eines amerikanischen Statistikprofessors auf die Frage nach der Notwendigkeit statistischer Datenanalysen zur Prozess- und Produktoptimierung. Tatsächlich kommt einer effizienten und effektiven Datenerfassung, -auswertung und -speicherung in Zeiten verschärfter Qualitätsanforderungen an die pharmazeutische Industrie, und hier insbesondere an die Produktionseinheiten, eine wachsende Bedeutung zu. Darüber hinaus ist eine lückenlose, objektive und messdatengestütze Prozess- und Produktionsüberwachung eines der Kennzeichen moderner Qualitätsmanagementansätze wie Six-Sigma oder Business Process Excellence (BPE).

In diesem Abschnitt sollen grundlegende Konzepte und Methoden zur Messmittelfähigkeit, Datenerfassung, zum Datenmanagement sowie zur statistischen Datenanalyse dargestellt werden. Schließlich soll kurz das von der FDA vorgeschlagene „Process Analytical Technology (PAT)“ Konzept zur Qualitätssteigerung in der pharmazeutischen Entwicklung und Produktion skizziert werden.

3.12.1 Datenerfassung und -management

Vor Installation und Inbetriebnahme von Datenerfassungs- und Datenspeicherungssystemen muss garantiert werden, dass die zu erfassenden Qualitäts- und Prozessparameter mit den verwendeten Messsystemen bzw. Prüfmitteln hinreichend gut bewertet werden können. In der ISO 9001 Norm [3.12.1] wird dazu gefordert: „… Prüfmittel müssen in einer Weise benutzt werden, die sicherstellt, dass die Messunsicherheit bekannt ist und mit der betreffenden Forderung vereinbar ist. …". Es geht also nicht darum, Messdaten möglichst genau zu erfassen, sondern lediglich genau genug. Diese hinreichende Genauigkeit von Messsystemen bzw. Prüfmitteln kann durch verschiedene Untersuchungen nachgewiesen werden. In den Literaturstellen [3.12.2, 3.12.3] werden hierzu für technische Produkt- und Prozessparameter eine Reihe von grundlegenden Anforderungen wie Genauigkeit, Wiederholpräzision, Linearität, Homogenität, Stabilität oder Vergleichspräzision formuliert. Basisanforderungen an analytische Messmethoden wie Spezifität, Selektivität, Linearität, Richtigkeit, Robustheit sowie Wiederhol- und Vergleichspräzision sind in [3.12.4] beschrieben. In den Literaturstellen sind sowohl für technische als auch analytische Messsysteme die entsprechenden statistischen Nachweisverfahren, die geforderten Akzeptanzgrenzen und teilweise Beispiele zur praktischen Durchführung angegeben.

Voraussetzung für eine leistungsfähige und effektive Betriebsdatenerfassung (BDE) ist dann eine funktionierende IT-Infrastruktur, die die Erfassung, Verarbeitung, Dokumentation und Verteilung der gewonnenen Produkt- und Prozessdaten regelt. Ein vereinfachtes Beispiel einer derartigen IT-Architektur ist in Abb. 3.12.1 dargestellt.

Dem Herstellungsprozess werden durch Sensoren oder andere Erfassungsmodule Messdaten entweder kontinuierlich oder durch festgelegte Stichprobenumfänge und -frequenzen entnommen. Die Umwandlung dieser Messwerte an physikalischen und softwaretechnischen Schnittstellen in elektronische Datenformate sorgt für eine Verbindung der Produktionswelt zur IT-Welt. Im einfachsten Fall ist diese Datenaufnahme rein registrierend, wie die Dokumentation der Materialannahme oder die Einwaage, sodass diese Informationen direkt in die Erstellung von elektronischen Fertigungsberichten, Reports oder Protokollen einfließen können. Bei steuernden und regelnden Datenaufnahmen, wie Abfüllung von Lösungen oder Pressung von Tabletten, werden die erhobenen Messwerte an ein geeignetes Prozessleitsystem (PLS) übertragen. Oftmals erfolgt hier eine Visualisierung des Prozessverlaufs an benutzerspezifizierten Interfaces, wobei sich hier im Hinblick auf die Benutzerakzeptanz windowsbasierte Oberflächen besonders bewährt haben. Werden die Messdaten in Echtzeit oder zumindest zeitnah erhoben, können über geeignete Prozessleitsysteme auch kurzfristige Störungen, Fehler oder Trends erkannt werden. Über Rückkopplungen und Regelkreise („Feedback Adjustment") kann auf diese Abweichungen in der laufenden Produktion unverzüglich reagiert werden.

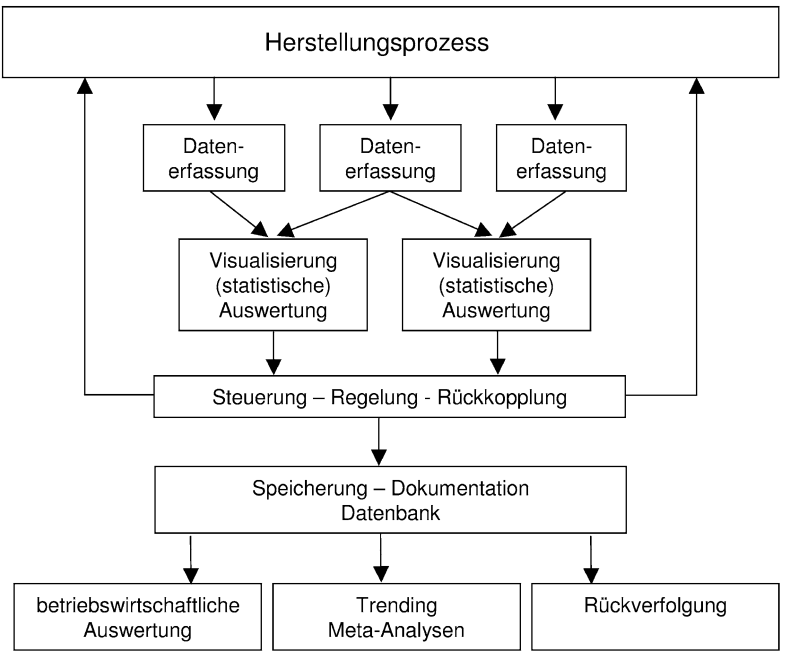


Abb. 3.12.1 Beispiel einer IT-Architektur zur Datenerfassung und -auswertung.

Zur Dokumentation und Speicherung werden die an verschiedenen Stellen mit unterschiedlichen Messsystemen in unterschiedlichen Formaten erfassten Daten zentral in einer übergeordneten Datenbank zusammengeführt. Diese muss in der Lage sein, einerseits mit enormen, teilweise im Millisekundentakt erzeugten Datenmengen aus verschiedenen Quellen und Formaten umzugehen, dabei aber gleichzeitig akzeptable Antwortzeiten aufweisen. Auch für den Fall, dass Systemkomponenten wie Kapselfüllmaschinen oder Tablettenpressen mit einer eigenen, selbstständigen Messeinrichtung und Maschinensteuerung sowie Dokumentations- und Auswertungsmodulen ausgestattet sind, müssen geeignete Schnittstellen zum Datentransfer in das übergeordnete Datenbanksystem eingerichtet werden.

Schließlich können die gespeicherten Daten und Informationen verschiedenen Benutzergruppen und -ebenen selektiv zur Verfügung gestellt werden. Dies kann die Rückverfolgung einer Chargenherstellung oder die Möglichkeit Daten zeitpunkt-, chargen- oder produktbezogen auszuwerten beinhalten, aber auch die Aufbereitung und Weiterleitung zu zentralen betriebswirtschaftlichen Analysen sowie die Durchführung von Meta-Analysen.

Bei pharmazeutischen Produkten und Prozessen, die unter die Zuständigkeit der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) fallen, muss zusätzlich garantiert werden, dass die verwendeten IT-Systeme und Softwarekomponenten den Sicherheitsstandard der FDA 21 CFR Part 11 [3.12.5] erfüllen. Diese bereits 1997 erlassene Richtlinie umfasst generelle Anforderungen zu Authentizität, Integrität und Vertraulichkeit von elektronischen Datenaufzeichnun-

gen und Unterschriften. Es werden Voraussetzungen geregelt, nach denen elektronische Dokumente erstellt, gespeichert, modifiziert, abgerufen oder übertragen werden dürfen. Diese Regelungen betreffen u. a. die Identifizierung und Zugriffsrechte von Benutzern, die Manipulationssicherheit und den Zugriff auf Rohdaten sowie die Zugriffsmöglichkeit von Inspektoren auf die Daten. Im Mittelpunkt steht dabei der Begriff des „Audit Trail" mit dessen Hilfe alle Ereignisse und Aktionen, wie Benutzereingriffe oder Systemmeldungen, teilweise mit elektronischen Unterschriften versehen, gespeichert werden müssen. Auf dieser Basis kann die Historie eines Ereignisses oder einer Aktion lückenlos nachvollziehbar gemacht werden. Weiterhin müssen für eine 21 CFR Part 11 konforme IT-Infrastruktur alle verwendeten Computersysteme validiert werden. Dazu sollen in einem sog. Mastervalidierungsplan Anforderungen zu System- und Dateneigner, Rohdatendefinition sowie Unterschriften und Zugriffsschutz spezifiziert und konkretisiert werden.

Da 21 CFR Part 11 für viele Systeme wie klinische Studien, Dokumentationsmanagement oder andere Automatisierungssysteme Gültigkeit besitzt, sind die Vorgaben sehr allgemein gehalten und müssen für den Einzelfall unter Berücksichtigung produkt- und prozessspezifischer Anforderungen adaptiert werden.

3.12.2 Statistische Datenanalysen

Die erhobenen Messdaten können für verschiedenste Auswertungen und Untersuchungen zu Prozesssteuerung, Freigabe, Qualitätsnachweis sowie Prozess- und Produktoptimierung herangezogen werden. Eingesetzt im Rahmen von Qualitätssicherungssystemen und Qualitätsmanagementsystemen sollen (statistische) Datenanalysen generell Aufschluss über den Nachweis sowie die dauerhafte Einhaltung vorgegebener Qualitätsanforderungen an Prozess und Produkt geben. In den Stadien eines Fertigungsprozesses: Planungsphase, Entwicklungsphase und Produktionsphase (Abb. 3.12.2) kommen dabei statistische Analyseverfahren mit unterschiedlichen Zielsetzungen zum Einsatz.

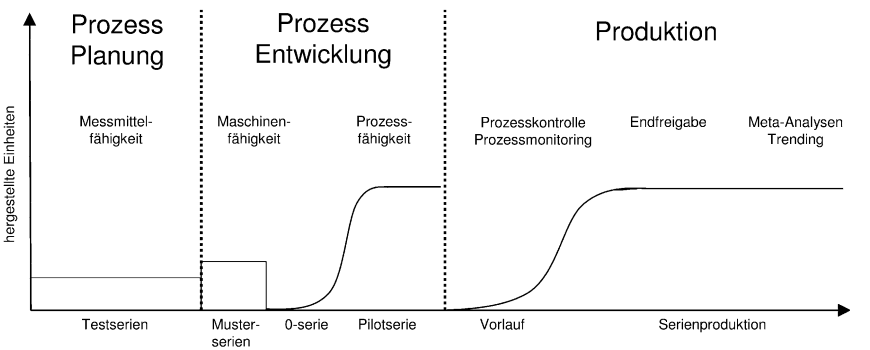


Abb. 3.12.2 Stadien eines Herstellungsprozesses.

Die in Abschnitt 3.12.1 angesprochenen Verfahren der Messsystemanalyse sichern bereits in der Planungsphase, dass alle zu analysierenden Prozess- und Produktcharakteristika mit hinreichender Genauigkeit bewertet werden können. Natürlich kommt sowohl in der Planungs- als auch in der Entwicklungsphase eine Vielzahl weiterer statistischer Analysen und Methoden, wie Versuchsplanung, Regressionsanalysen oder multivariate Verfahren, zum Einsatz, deren ausführlichere Darstellung allerdings den Rahmen dieses Abschnitts sprengen würde. An dieser Stelle sei deshalb auf die einführende [3.12.6, 3.12.7, 3.12.8] und weiterführende [3.12.9, 3.12.10, 3.12.11] Literatur verwiesen.

Hauptuntersuchungsgegenstand in der Prozessentwicklungsphase, insbesondere bei Qualifizierungs- und Validierungsstudien, ist der Nachweis der Fähigkeit von Maschinen und Prozessen. Diese systematischen Untersuchungen haben bei Maschinenfähigkeitsanalysen das Ziel maschinenbedingte und systematische Einflüsse oder Störungen aufzudecken und zu eliminieren. Bei den anschließenden Prozessfähigkeitsanalysen soll nachgewiesen werden, dass der Prozess als Ganzes unter realistischen Produktionsbedingungen in der Lage ist, dauerhaft die gestellten Qualitätsanforderungen zu erfüllen. Planung und statistische Datenanalysen von Fähigkeitsuntersuchungen, ausführlich in [3.12.12] und [3.12.13] dargestellt, enthalten neben Analysen zu zeitlicher Stabilität, Verteilungsformen (Normalverteilung) und Gesetzmäßigkeiten als Kernstück in der Regel eine deskriptive Analyse. In Abb. 3.12.3 ist beispielhaft eine derartige

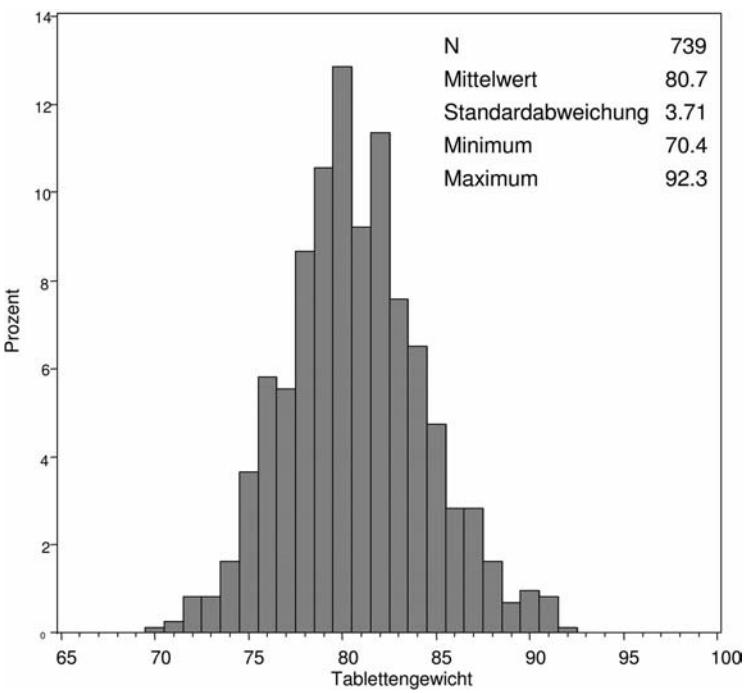


Abb. 3.12.3 Deskriptive Beispielanalyse zur Prozessfähigkeit.

Analyse in Form eines Histogramms mit zugehörigen deskriptiven Maßzahlen dargestellt.

Es hat sich mittlerweile auch in der pharmazeutischen Industrie etabliert, die Qualität von Prozessen anhand verschiedener aus dem Automobilbereich [3.12.12, 3.12.14] stammender Fähigkeitsindizes zu charakterisieren. Diese Kennzahlen bewerten im Wesentlichen das Verhältnis der Prozessvariabilität zur Länge des durch eine obere (USL – Upper Specification Limit) und eine untere (LSL – Lower Specification Limit) Schranke definierten Spezifikationsintervalls. Die beiden gebräuchlichsten Fähigkeitsindizes berechnen sich dabei als C_p=[(USL – LSL)/6 Prozessstandardabweichung] und C_{pk}=[min(USL – Prozessmittel, LSL – Prozessmittel)/3 Prozessstandardabweichung]. Würde man im Beispiel der Abb. 3.12.3 das Spezifikationsintervall mittels USL=95 und LSL=65 definieren, würden sich die Werte C_p=1,35 und C_{pk}=1,28 ergeben.

Gelten die wichtigen Voraussetzungen eines zentrierten Prozesse (d. h. das Prozessmittel entspricht dem Mittelpunkt des Spezifikationsintervalls) sowie einer Normalverteilung der Daten, können die Werte der Fähigkeitsindizes in Relation zu den erwarteten Ausschussanteilen gesetzt werden. In Tabelle 3.12.1 sind diese Beziehungen, die über die sog. k-Sigma-Bereiche der Standardnormalverteilung berechnet werden können, dargestellt. Ein Prozess erfüllt demnach eine „2 Sigma"-Qualität, falls 4,56% der produzierten Einheiten außerhalb des entsprechenden Spezifikationsintervalls [LSL, USL] liegen, was wiederum einem C_p Wert von 2/3=0,66 bedeutet. Der Beispielprozess aus Abb. 3.12.3 würde demnach also grob eine „4 Sigma"-Qualität besitzen und damit in etwa 63,33 ppm nicht qualitätskonforme Einheiten produzieren.

Die Frage nach den zu erreichenden C_p bzw. C_{pk} Werten lässt sich nicht pauschal beantworten, obwohl es in der Literatur [3.12.12, 3.12.14] dazu allgemeine Anforderungen nach C_{pk}>1,33 und C_{pk}>1,67 gibt. Generell sollten diese Anforderungen jedoch prozess- und produktspezifisch so definiert werden, dass Kriterien wie Schwere von Spezifikationsverletzungen und deren Auswirkungen auf den Verbraucher berücksichtigt werden.

Während statistische Datenanalysen in der Entwicklungsphase auf den Nachweis der Prozessfähigkeit fokussiert sind, dienen Analysen im Stadium der Serienfertigung dazu, diesen qualitätskonformen Prozessstatus zu überwachen und

Tabelle 3.12.1 Prozessfähigkeitsindizes, Ausschussraten und Sigma-Qualitäten.

Qualität	% Gutanteil	% Ausschuss	ppm Ausschuss	C_p/C_{pk}
„1 Sigma"	68,26	31,74	317400	1/3
„2 Sigma"	95,44	4,56	45600	2/3
„3 Sigma"	99,73	0,27	2700	1
„4 Sigma"	99,993670	0,00633	63,33	4/3
„5 Sigma"	99,9999427	0,0000573	0,57	5/3
„6 Sigma"	99,9999998	0,000000197	0,002	2

ggf. wiederherzustellen. Geeignete Mittel sind hierzu Verfahren der statistischen Prozesskontrolle (Statistical Process Control – SPC) und deren Hauptwerkzeuge: die Kontrollkarten, auch Qualitätsregelkarten genannt. Bereits 1930 von W.A. Shewhart [3.12.15] eingeführt, werden Kontrollkarten eingesetzt, um Abweichungen vom sog. In-Control-Status des Prozesses, in dem die Produktion nur zufälligen, unvermeidbaren und prozessinhärenten Schwankungen unterliegt, zu signalisieren. Abweichungen, wie Shifts und Drifts des Prozessmittels oder Variabilitätsveränderungen, werden dann auch als Out-of-control-Status bezeichnet und sind durch das Einwirken spezieller Faktoren und Ursachen charakterisiert. Um zwischen diesen beiden Prozesszuständen zu unterscheiden, werden die erhobenen Daten bzw. daraus berechnete statistische Kennzahlen wie Mittelwert oder Standardabweichung in einer Kontrollkarte über die Zeit aufgetragen. Abbildung 3.12.4 zeigt eine solche Regelkarte bestehend aus einer Mittellinie und zwei Eingriffsgrenzen (OEG – Obere Eingriffsgrenze und UEG – Untere Eingriffsgrenze), die so konstruiert sind, dass eine Verletzung dieser Grenzen einen Hinweis auf Abweichungen von In-control-Status des Prozesses liefert. Weitere Details zu Konstruktionsprinzipien sowie Varianten und Modifikationen von Kontrollkarten finden sich in [3.12.14] und [3.12.16].

Grundsätzliche Voraussetzung für die Anwendung statistischer Prozesskontrolle ist neben einer gegebenen Messbarkeit auch die Regelbarkeit des Prozesses bezüglich der untersuchten Variablen, d.h. die Möglichkeit auf Abweichungen steuernd einzugreifen.

Die finale Datenanalyse ist in vielen Prozessen eine Abnahme- bzw. Freigabeprüfung auf Stichprobenbasis. Diese Prüfungen können behördlich vorgeschrieben sein, wie Untersuchungen zu Gehalt oder Gleichförmigkeit, aber auch firmenintern geregelt werden. Weit verbreitet sind in diesem Zusammenhang Stichprobenpläne, die in Anlehnung an die Military Standard Systeme

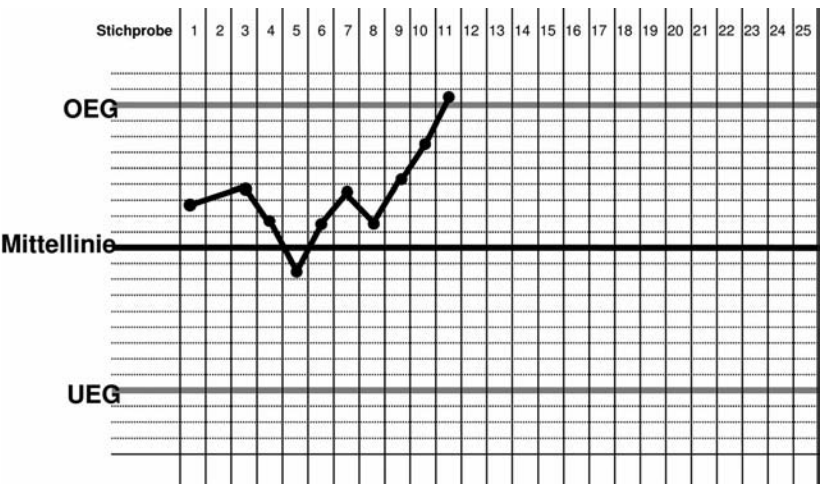


Abb. 3.12.4 Beispiel einer Kontrollkarte der statistischen Prozesskontrolle.

105 [3.12.17, 3.12.18] und 414 [3.12.19] konstruiert werden. Hier werden in Abhängigkeit von einzuhaltenden Qualitätsanforderungen sowohl Stichprobenumfänge als auch Akzeptanzkriterien für eine Freigabe definiert. Details zu Konstruktion, Berechnungsformeln und Anwendungen dieser Stichprobenpläne finden sich ausführlich in [3.12.20] und [3.12.21]. Schließlich erlauben es prozess- oder produktbezogene Analysen über die Zeit (Trending), langfristige Veränderungen der hergestellten Qualitäten aufzudecken, prozess- und produktübergreifend können Meta-Analysen dazu dienen, Zusammenhänge und Abhängigkeiten zu beschreiben.

3.12.3 FDA Process Analytical Technology – PAT

Die von der FDA [3.12.22] vorgeschlagene wissenschaftliche, risikoorientierte und auf einem tiefen Prozessverständnis basierende PAT-Initiative beschreibt allgemein Rahmenbedingungen zur Förderung von Effizienz und Innovation in der pharmazeutischen Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung. Sie soll als Anleitung angesehen werden, mit der eine erfolgreiche pharmazeutische Produktion unter Betonung wissenschaftlicher Prinzipien datengestützt entwickelt, analysiert und kontrolliert werden kann. Das vorgestellte PAT-System gliedert sich in eine wissenschaftliche Komponente, die ihrerseits die Bereiche Prozessverständnis, Prinzipien und Werkzeuge umfasst, sowie in eine zweite Komponente, die eine Implementierungsstrategie dieser Ansätze beinhaltet.

Ein ausreichendes Prozessverständnis ist hierbei durch die Kenntnis und Erklärung aller entscheidenden Variabilitätsursachen sowie deren Bewältigung durch den Prozess gekennzeichnet. Auch die Fähigkeit einer genauen und zuverlässigen Vorhersage der Prozess- und Produktqualität unter verschiedenen Bedingungen spiegelt ein hohes Maß an Prozessverständnis wider.

Um dieses Prozessverständnis in der Entwicklung aufzubauen und dann in der Herstellung zu erweitern und auszubauen wird eine Reihe von Prinzipien und Werkzeugen vorgeschlagen. Dieser umfangreichste Abschnitt des PAT-Konzepts nennt konkret multivariate Techniken bei Planung, Datengewinn und Analyse, Prozessanalysatoren, Prozesskontrollverfahren sowie fortlaufende Verbesserungsstrategien. In diesem Zusammenhang kommen wissenschaftlichen und besonders mathematisch-statistischen Verfahren eine entscheidende Rolle zu. Mathematisch-statistische Verfahren wie Versuchsplanung, Regressionsanalysen, Response-Surface-Methoden oder Prozesssimulationen können dazu dienen, in der Entwicklungsphase multifaktorielle Beziehungen und Abhängigkeiten zwischen Prozess- und Produktvariablen zu modellieren.

Zur Prozesslenkung und -regelung sollten hierauf aufbauend Methoden der statistischen Prozesskontrolle verwendet werden. Explizit wird hier auf die Verwendung statistikbasierter Entscheidungsregeln hingewiesen: „… Rigorous statistical principles should be used for defining acceptance criteria for end point attributes that consider measurement and sampling strategies…“. Ziel dieser Strategie soll es sein, durch konsequente Implementierung und Weiterentwick-

lung der angewendeten Verfahren die Qualität des Endprodukts zu garantieren, sodass Waren damit zukünftig in Echtzeitfreigabe ohne weitere Endabnahmeprüfungen freigegeben werden können.

Bei der Implementierung der PAT-Initiative spielt in den Augen der FDA die Koordination und Kommunikation mit den Herstellern eine große Rolle. So sollten einerseits firmeninterne PAT-Teams die Einführung begleiten und CMC (Chemistry, Manufacturing and Control) Reviews und GMP (Good Manufacturing Practice) Inspektionen durchführen. Andererseits wird von der FDA die Schulung und Zertifizierung des PAT-Personals sowie dessen wissenschaftliche und technische Unterstützung angeboten. Erwähnenswert ist auch die Tatsache, dass im Verlauf der PAT-Implementierung anfallende Untersuchungsergebnisse und Messdaten als Forschungsdaten definiert und damit nicht von der Behörde inspiziert werden.

Insgesamt verspricht man sich seitens der FDA von den angesprochenen innovativen Ansätzen in Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung zufriedenstellende Antworten auf pharmazeutischen Kernfragen wie nach den Freisetzungs-, Abbau- und Absorptionsmechanismen des Arzneimittel oder nach den Auswirkungen von Prozess- und Produktvariabilität auf die Endqualität. Auch wenn große Teile des Konzepts sehr allgemein gehalten sind, enthält das PAT-System für die pharmazeutische Industrie einige interessante Neuerungen, die in anderen Industriezweigen, wie der Halbleitertechnik oder der Automobilbranche bereits eingesetzt werden und dort ihre „Wirksamkeit" klar unter Beweis gestellt haben.

3.12.4 Literatur

3.12.1 DIN e.V. (2000) (Hrsg), DIN EN ISO 9001 – Qualitätsmanagementsysteme. Beuth Verlag, Berlin

3.12.2 A.I.A.G. – Automotive Industry Action Group (Chrylser Corporation, Ford Motor Company, General Motors Corp.) (1995) Measurement Systems Analysis. MSA, Michigan

3.12.3 Bosch (2003) Technische Statistik – Fähigkeit von Mess- und Prüfprozessen, Qualitätssicherung in der Bosch-Gruppe Nr. 10, Stuttgart

3.12.4 Trantow T (2005) FDA-konforme Validierung analytischer Methoden. Pharm Ind 67:462–470

3.12.5 Food And Drug Administration (FDA) (1997) 21 Code of Federal Republic Part 11

3.12.6 Hartung J (2000) Statistik. Oldenbourg Verlag

3.12.7 Sharaf MA, Illman DL, Kowalski BR (1986) Chemometrics. Wiley, New York

3.12.8 Toutenburg H, Gössl R, Kunert J (1998) Quality Engineering. Pentice & Hall, München

3.12.9 Ryan T P (2000) Statistical Methods for Quality Improvement. Wiley, New York

3.12.10 Hartung J, Elpelt B (1999) Multivariate Statistik. Oldenbourg Verlag

3.12.11 Otto M (1997) Chemometrie. VCH Verlag, Weinheim

3.12.12 Bosch (1991) Technische Statistik – Maschinen- und Prozessfähigkeit von Bearbeitungseinrichtungen, Qualitätssicherung in der Bosch-Gruppe Nr. 9, Stuttgart

3.12.13 Rinne H, Mittag H J (1999) Prozessfähigkeitsmessung. Carl Hanser Verlag, München

3.12.14 A.I.A.G. – Automotive Industry Action Group (Chrylser Corporation, Ford Motor Company, General Motors Corp.) (1995) Statistical Process Control. SPC, Michigan

3.12.15 Shewhart WA (1931) Economic Control of Quality of Manufactured Product. Van Nostrand, New York

3.12.16 DGQ e.V. (1990) Statistische Prozesslenkung. DGQ Band 16–31. Beuth Verlag, Berlin

3.12.17 ASQC (American Society for Quality Control) (1995) American National Standard, Introduction to Attribute Sampling ANSI/ASQC S2-1995. Milwaukee, Wisconsin

3.12.18 ASQC (American Society for Quality Control) (1993) American National Standard Sampling Procedures for Inspection by Attributes, ANSI/ASQC Z1.4 –1993. Milwaukee, Wisconsin

3.12.19 ASQC (American Society for Quality Control) (1993) American National Standard Sampling Procedures and Tables for Inspection by Variables for Percent Nonconforming, ANSI/ASQC Z1.9 –1993. Milwaukee, Wisconsin

3.12.20 Jarsen D Kaspar F (1975) Qualitätsprüfung und Qualitätssteuerung von pharmazeutischen Packmitteln. Editio Cantor, Aulendorf

3.12.21 Duncan AJ (1986) Quality Control and Industrial Statistics. Irwin, McGraw-Hill

3.12.22 Food And Drug Administration (FDA) (2004) Process Analytical Technology PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance

4
Pharmazeutische Produktionsprozesse für ausgewählte Arzneiformen

Hans Brogli

4.1
Zerkleinerungsmaschinen und Mühlen

4.1.1
Bedeutung

Der Prozess des Zerkleinerns hat eine sehr hohe Bedeutung. Drei bis vier Prozent der elektrisch erzeugten Energie werden weltweit für Zerkleinerungsprozesse aufgewendet. Das Zerkleinern ist meistens ein Bestandteil eines größeren Produktionsprozesses. Weitere Verfahrensschritte vor dem Zerkleinerungsprozess sind das Klassieren, Sortieren, Vormischen und Entlüften. Wirtschaftlichkeit, Produktqualität und Bedienungskomfort spielen eine wichtige Rolle bei der Entscheidung der Maschinenauswahl im Pharmabereich. Die verbleibende Restmenge in den Aggregaten muss auf einem Minimum gehalten werden. Eine einfache Reinigung, Sterilisierung mit anschließendem Trocknungsprozess ohne Demontage der Maschine ist selbstverständlich. Verlangt werden flexible Aggregate hinsichtlich Produktumstellung und Prozessführung. Diese Mühlentypen werden heute größtenteils automatisiert betrieben und verfügen über eine elektronische Chargenprotokollierung.

4.1.2
Definition

Für die Herstellung und Verarbeitung von flüssigen, halbfesten und festen Formen werden in der Pharma-, Lebensmittel- und Kosmetikindustrie verschiedene Zerkleinerungsaggregate eingesetzt. Diese Aggregate haben folgende Hauptaufgaben:

- Zerkleinerung von Feststoffen aller Art und Größe auf Feinheiten bis in den Nanometerbereich
- desagglomerieren, aufteilen von Feststoffagglomeraten in das Primärkorn
- dispergieren und benetzen, verteilen von Primärkornpartikeln in einer flüssigen Phase, Suspension

- emulgieren und homogenisieren, aufteilen einer Flüssigkeit in feinste Tropfen (innere Phase) und homogen verteilen in einer zweiten Flüssigkeit (äußere Phase), z. B. Emulsionen, Öl in Wasser oder Wasser in Öl (Zweiphasensysteme).

Durch die Zerkleinerung werden verschiedene Produkteigenschaften generiert, z. B. Vergrößerung der Oberfläche, Aktivierung von Oberflächenpotenzialen, Aktivierung von Geschmack, Deckkraft von Farbpigmenten, Beschleunigung von Extraktionsvorgängen und chemischer Reaktionen, Reaktion von Wirkstoffen, Verhindern von Sedimentation oder einer Phasenteilung, Glanz, Aussehen usw.

Für die Zerkleinerung von pharmazeutischen Produkten, werden diverse Mühlenarten eingesetzt. Einen festen Stellenwert haben schnelllaufende Rotor-Statorsysteme wie Zahnkranzmühlen und Zahnkolloidmühlen und für die Feinstvermahlung die Rührwerkskugelmühlen.

4.1.3 Beschreibung

Zerkleinern, Desagglomerieren, Dispergieren und Emulgieren zählen in der Pharmazeutischen Industrie zu den Hauptoperationen bei der Produktherstellung. Steigende Ansprüche an die Produkte fordern in der Praxis technisch hoch stehende Zerkleinerungsaggregate.

4.1.3.1 Mühlen zur Trockenvermahlung

Strahlmühlen Zum Zerkleinern von Wirk- bzw. Aktivstoffen werden in der Pharmazie häufig Strahlmühlen eingesetzt. Das Mahlgut wird durch Luft- bzw. Gasstrahlen beschleunigt. Durch die Prallwirkung der Partikel gegeneinander entsteht die Zerkleinerungsenergie. Über eine Trennvorrichtung, die die Partikelgröße vorgibt, verlassen die ausreichend zerkleinerten Partikel den Mahlraum. Die noch zu groben Partikel werden weiter vermahlen. So erzielt man eine sehr gute Mahlfeinheit bei einer sehr hohen Reproduzierbarkeit.

Hammermühlen Bei Hammermühlen werden die Zerkleinerungskräfte durch im Mahlraum rotierende Körper (Hämmer) erzeugt. Das zu vermahlende Produkt wird meist über einen Trichter dem Mahlraum zugeführt. Die darin mit hoher Geschwindigkeit rotierenden Hämmer erzeugen die Prallwirkung durch den Aufprall der Partikel an den rotierenden Teilen im Rotor. Außerdem wird eine hohe Prallwirkung durch den Aufprall der durch die Rotation beschleunigten Partikel auf das Mahlraumgehäuse erzeugt. Durch ein Sieb gelangen Partikel der gewünschten Endfeinheit aus dem Mahlraum heraus, zu grobe Partikel werden weiter bearbeitet. Auch hier wird eine sehr enge Partikelgrößenverteilung und eine sehr gute Reproduzierbarkeit erreicht.

Walzenstühle In Walzenstühlen wird zwischen zylindrischen geriffelten oder glatten Walzen, die mit verschiedenen Geschwindigkeiten drehen, zerkleinert. Im Gegensatz zu Strahl- und Hammermühlen, wo die Zerkleinerungswirkung durch Prallkräfte entsteht, werden die Partikel bei Walzenstühlen durch Druck- und Scherkräfte erzeugt. Diese Druckzerkleinerung hat energetische Vorteile im Vergleich zur Prallzerkleinerung, da sowohl die Energieausnutzung höher liegt als auch keine Energie zur Partikelbeschleunigung benötigt wird. Der Nachteil dieser Mühlen liegt allerdings in der erreichbaren Partikelgröße. Diese ist im Vergleich mit Strahl- und Hammermühlen deutlich geringer.

4.1.3.2 Mühlen zur Nassvermahlung

Zahnkranzmühlen, Inline-Homogenisatoren Diese Mühlenart eignet sich besonders zum Desagglomerieren, Dispergieren und Emulgieren fließfähiger Produkte und basiert auf dem Rotor-/Statorprinzip in einem Mehrkammersystem (Abb. 4.1.1 und 4.1.2). In der ersten Kammer befindet sich eine spezielle Zuführ- und Mischkombination. Dort wird das Produkt vermischt und dem verzahnten Rotor-/Statorsystem zugeführt. Durch den hohen Energieeintrag mittels Scher-, Druck- und Prallkräften wird das Produkt zerkleinert. Bei der Bearbeitung von Emulsionen werden mit diesem Aggregat Tröpfchengrößen bis zu 1 µm erreicht. Die Zerkleinerungsenergie wird eingestellt über die Drehzahl des Rotors sowie über das Spaltmaß der Zahnkränze an Rotor und Stator. Bei neueren Entwicklungen wird neben dem Rotor auch der Stator dynamisch angetrieben. Dadurch können im Scherspalt gegenläufige Umfangsgeschwindigkeiten von mehr als 75 m/s erreicht werden.

Abb. 4.1.1 Zahnkranzhomogenisator.

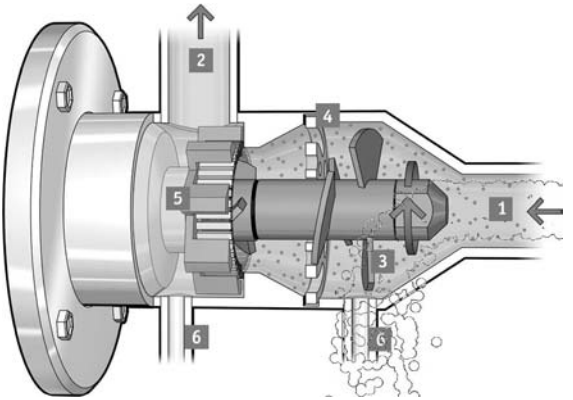


Abb. 4.1.2 Inline-Zahnkranzhomogenisator.
1 = Produktzuführung, 2 = Produktaustrag, 3 = Vormischzone,
4 = Dispergierzone, 5 = Scherzone, 6 = Restablauf.

Dieses Aggregat kann in eine feste Rohrleitung eingebaut werden. Über die spezielle Anordnung der Rotor-/Statorteile wird ein starker Saug- und Pumpeffekt generiert. Die Produktzufuhr kann auch über eine Pumpe erfolgen.

Zahnkolloidmühlen Zahnkolloidmühlen werden hauptsächlich für Partikelzerkleinerung sowie für Desagglomerieren, Dispergieren und Emulgieren von flüssigen bis hochviskosen Produkten eingesetzt (Abb. 4.1.3 und 4.1.4). Die Mahleinheit bei Zahnkolloidmühlen besteht aus einem konischen Rotor mit Außenverzahnung und einem konischen Stator mit Innenverzahnung.

Verschiedene Kolloidmahlsätze ermöglichen eine optimale Anpassung an das zu verarbeitende Produkt. Als Verzahnungsart kommen Grob- und Mittelverzahnung sowie kreuzweise Feinverzahnung vor. Der konische Mahlspalt ermöglicht eine stufenlose Einstellung. Die Verstellung kann manuell oder über eine

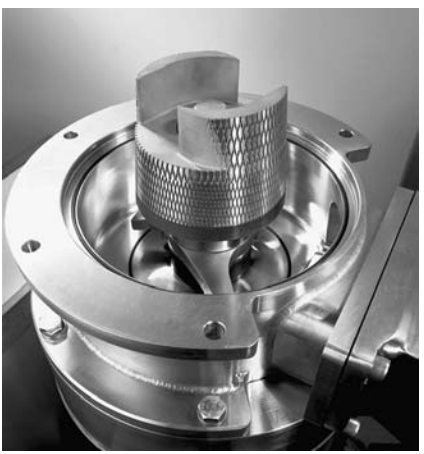


Abb. 4.1.3 Zahnkolloidnühle, Rotor mit kreuzweiser Feinverzahnung.

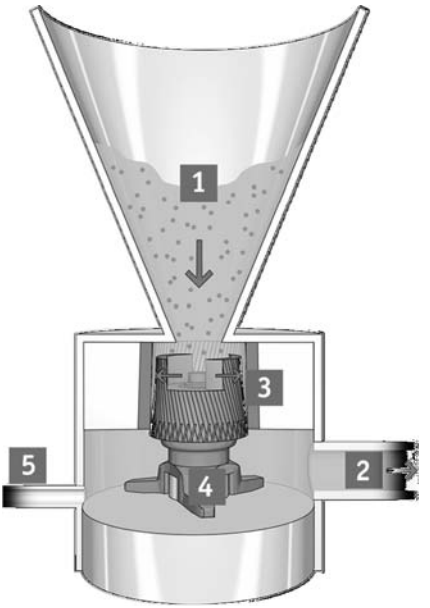


Abb. 4.1.4 Zahnkolloidmühle.
1 = Produktzuführung, 2 = Produktaustrag, 3 = Mahlraum, 4 = Auswerfer, 5 = Restablauf.

automatisierte Regelung erfolgen. Zahnkolloidmühlen verfügen über einen ausgezeichneten Mahl- und Dispergiereffekt. Bei der Partikelzerkleinerung werden Korngrößen bis 100 µm erreicht, bei Emulsionen Tröpfchengrößen bis zu 1 µm.

Auch dieses Aggregat verfügt über einen Saug- und Pumpeffekt und kann inline betrieben werden. Trichter oder Pumpenzuführung gehören zum Standard.

4.1.3.3 **Rührwerkskugelmühlen (RWKM), Ringspaltkugelmühlen**

Zur Vermahlung, Dispergierung und Desagglomeration von Feststoff bis in den Nanometerbereich werden im zunehmenden Maß Rührwerkskugelmühlen eingesetzt. Um den stetig steigenden Anforderungen der Pharmaindustrie zu entsprechen, hat die Ringspaltkugelmühle als Sonderform der Rührwerkskugelmühlen ihren festen Platz.

Bei der Ringspaltkugelmühle (Abb. 4.1.5 und 4.1.6) bildet die Durchmesserdifferenz zwischen Rotor und Stator den Ringspalt, respektive Mahlspalt. Dieser Mahlspalt wird bis zu 80% mit Mahlkugeln befüllt. Das Produkt wird zwangsweise durch den Mahlspalt gefördert. Durch die konische Form des Rotors und Stators mit parallelen, glatten Wänden und konstanter Spaltweite wird ein eindeutig definiertes Strömungsbild der Suspension erzeugt, das durch die vom Rotor erzeugten Scherkräfte und den Produktmassenstrom bestimmt wird. Durch den konischen Mahlraum steigt die Scherbelastung auf das Produkt vom Produkteingang bis zum Produktausgang stetig an (progressive Vermahlung). Die Mahlperlen verbleiben innerhalb der Gebrauchsdauer im Mahlraum und werden bei diesem Typ der Ringspaltkugelmühle durch einen Trennspalt, bzw.

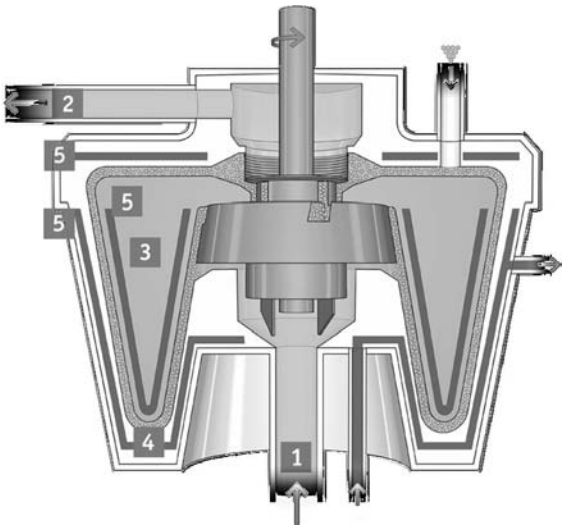


Abb. 4.1.5 Ringspaltkugelmühle CoBall-Mill.
1 = Produktzuführung,
2 = Produktaustrag,
3 = Rotor, 4 = Mahlraum,
5 = Kühlung.

Abb. 4.1.6 Mühlen-Rotor.

ein Trennsieb zurückgehalten und von speziellen Rückführkanälen in der Rotornabe wieder in den Produkteingangsbereich zurückgeführt. Somit ergibt sich eine geschlossene Zirkulation der Mahlkugeln innerhalb des Mahlraums. Rotor und Stator sind bei diesem Mühlentyp in einen Innen- und Außenkonus unterteilt, sodass die Mahlkugeln nur einen kurzen Weg zwischen Ausgang und Eingang des Produkts zurücklegen müssen.

Dieser Mühlentyp zeichnet sich besonders durch die kontrollierbaren und definierten Bewegungsabläufe des Mahlguts (Verweilzeit) und der Mahlkugeln (Zerkleinerungswirkung) aus. Jedes Produktelement durchläuft den gleichen Weg durch den Mahlraum und unterliegt den gleichen Zerkleinerungsmechanismen. Diese Mühlenbauart ist für den Einsatz bei flüssigen bis hochviskosen

Produkten geeignet. Durch den engen Scherspalt sind ausreichend hohe Schubspannungen vorhanden, um Ablagerungen und stagnierende Strömungsbereiche der Produktsuspension an Rotor- und Statorwand langfristig zu vermeiden.

Die glatten Oberflächen von Rotor- und Statorelementen bringen die Mahlkugeln schonend in Rotation, was sich positiv auf den Verschleiß von Mahlkugeln und Mühlenelemente auswirkt. Der enge Mahlspalt gewährleistet einen hohen Energieeintrag von 6–8 kW/dm^3.

Die Verarbeitungstemperatur wird gesteuert über die größtmögliche Wärmeaustauschfläche der Rotor- und Statorteile. Die spezifische Kühloberfläche beträgt bis zu 30 dm^2/dm^3, bezogen auf das gesamte Mahlraumvolumen.

Der enge Mahlspalt und die glatten Flächen der Rotor- und Statorelemente zeigen auch große Vorteile bei Produktwechsel sowie bei der Reinigung der Mühle.

Nachfolgend wird speziell auf die Nassvermahlung eingegangen.

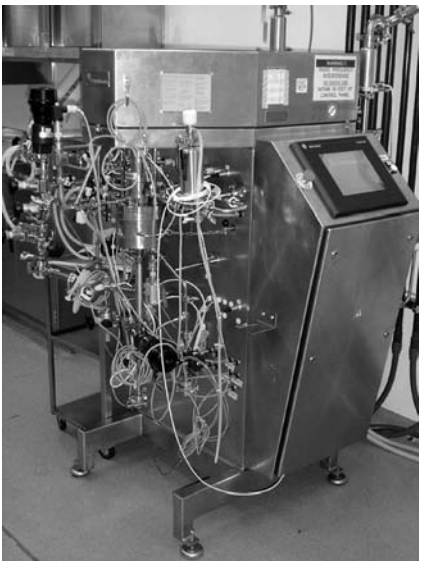


Abb. 4.1.7 Ringspaltkugelmühle CoBall-Mill.

4.1.4 Spezifische pharmazeutische Anforderungen

Bei der Herstellung von pharmazeutischen Produkten werden hohe Anforderungen hinsichtlich Bakteriologie und Hygiene an Prozessabläufe und Produktionsanlagen gestellt.

Von der pharmazeutischen Industrie werden die seit Jahren bekannten GMP-Vorschriften (Good Manufacturing Practice) häufig noch durch zusätzliche Forderungen an die Maschinenhersteller ergänzt.

Für die GMP-konforme Herstellung von Pharmaprodukten ist in jedem Fall eine Validierung der Gesamtanlage erforderlich. Validierung bedeutet die Beweis-

erbringung, dass ein oder mehrere Produkte auf einem System wiederholt hergestellt werden können und dabei in jedem Fall die geforderte Qualität aufweisen. Dies setzt zwingend eine permanente Registrierung, Protokollierung und Reproduzierbarkeit der Prozessabläufe voraus.

Die Validierung umfasst auch die entsprechenden Peripheriekomponenten, wie Pumpen, Ventile, Durchflussmesser, Druckaufnehmer, Temperatursonden, Regler oder auch Rohrleitungen und automatische Reinigungseinheiten (CIP = Cleaning-In-Place, SIP = Sterilisation-In-Place, DIP = Drying-In-Place).

Für die Reinigung wird die Anlage nicht demontiert. Für den CIP-Reinigungsschritt muss gewährleistet sein, dass die Reinigungsflüssigkeit mit einer Geschwindigkeit von mindestens 1,5 m/s die Aggregate und Rohrleitungen durchströmt. Beim SIP-Vorgang wird in den meisten Fällen Wasser-Sattdampf eingesetzt. Der gesamte Produktbereich der Anlage wird 15 min bei einer Temperatur von mindestens 121 °C gehalten.

Die Sterilisationsbedingungen stellen eine Vielzahl von Anforderungen an die Anlage. Bei der Konstruktion der Anlagekomponenten ist neben der totraumfreien Gestaltung des Prozessraums auch auf die Vermeidung von Kaltzonen zu achten, d. h. von Zonen, die beim Sterilisationsvorgang nur unzureichend mit Wasserdampf durchströmt werden oder die durch Wärmeableitung nicht die geforderte Temperatur erreichen.

Bei sog. Laminarstrom-Anwendungen müssen jegliche Turbulenzen vermieden werden. Daher müssen konventionelle, luftgekühlte Antriebsmotoren gegen solche mit hermetisch verschlossenem, rostfreiem Gehäuse und integrierter Wasserkühlung ersetzt werden.

4.1.5 Technische Umsetzung

In den produktberührten Zonen (Mühlen, Pumpen, Leitungen, Ventile etc.) dürfen keine Toträume (Spalten, Nuten, Ecken etc.) vorhanden sein. Nur so kann gewährleistet werden, dass auch nachfolgende Chargen nach einer gründlichen Reinigung nicht kontaminiert werden können.

4.1.5.1 O-Ring-Abdichtungen

Die O-Ringe müssen konstruktiv so platziert werden, dass keine Spalten entstehen. Die O-Ring-Nuten dürfen keinen Raum für Produktablagerungen bieten. Der O-Ring muss zum Produktraum hin eine aseptische Abdichtung gewährleisten (Abb. 4.1.8 und 4.1.9). Schraubengewinde gehören nicht in den Produktraum.

4.1.5.2 Wellenabdichtungen

Für Applikationen im Sterilbereich müssen zwingend doppelt wirkende Gleitringdichtungen eingesetzt werden, die zudem den Einsatz einer sterilen Sperrflüssigkeit ermöglichen. Dazu ist ein spezielles, sterilisierbares Sperrdrucksys-

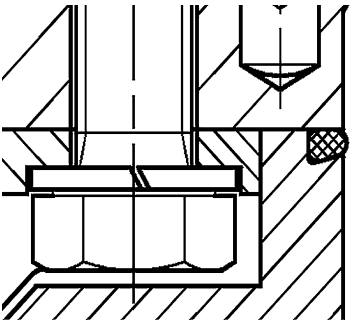


Abb. 4.1.8 Aseptische O-Ring-Abdichtung.

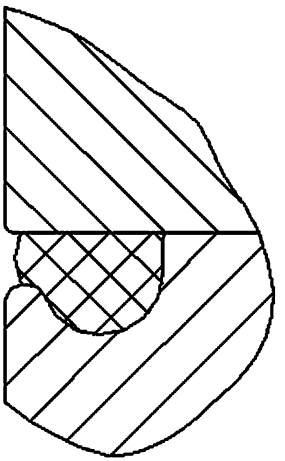


Abb. 4.1.9 Aseptische O-Ring-Abdichtung.

tem erforderlich, welches während des Sterilisationsvorgangs auch konsequenterweise die komplette Gleitringdichtung mit Sperrflüssigkeit und Vorlagebehälter sterilisiert.

Da es keine hundertprozentig dichten Gleitringdichtungen gibt, ist es zudem von größter Wichtigkeit, dass das Sperrmedium nicht nur steril ist, sondern auch produktkompatibel.

4.1.5.3 **Rohrleitungen**

Alle Rohrleitungen müssen so verlegt werden, dass sie vollkommen entleerbar sind. Ihre Verbindungen müssen absolut versatzfrei sein und die Kunststoffdichtungen müssen sowohl produkt- als auch dampfbeständig sein.

4.1.5.4 **Metallische Werkstoffe**

Als metallische Standardwerkstoffe für pharmazeutische und chemische Produktionsanlagen werden weitgehend austenitische Edelstahllegierungen gemäß DIN-

Werkstoffnorm 1.4404, 1.4435 oder 1.4571 verwendet. Um eine kontrollierte Reinigung der produktberührten Flächen zu gewährleisten, sind Risse, Spalten, Gewinde oder Zonen mit stagnierender Fluidbewegung zu vermeiden. Das Oberflächenfinish sollte unter Berücksichtigung von Reinigungs- und Kontaminationsbedingungen $R_a < 0{,}4$ µm betragen, ggf. sollte sogar elektropoliert werden.

4.1.6
Zugehörige Elemente, Armaturen und Instrumentierung

Zuführ- und Ablaufarmaturen müssen ebenfalls so ausgelegt werden, dass über diese keine Kontamination stattfinden kann. Zugleich müssen sie sterilisierbar sein. Heute werden bevorzugt Kolbenschieber, Membranventile oder Klappenventile eingesetzt.

Sämtliche Zusatzaggregate wie Zuführpumpen, Umwälzpumpen für CIP-Flüssigkeiten und Reinigungsdüsen müssen ebenfalls in den Sterilisationsprozess einbezogen werden.

Als Zuführpumpe haben sich in den letzten Jahren die Schlauchpumpen besonders bewährt. Sterilisierbare Schlauchpumpen sind je nach Fabrikat bis zu einem Dampfdruck von 3 bar erhältlich. Für den CIP-, SIP- und DIP-Prozess lassen sich die Rollen einklappen und geben so den ganzen Schlauchquerschnitt frei.

Um eine möglichst genaue Reproduzierbarkeit zu erreichen, ist bei allen Anlagen die automatische Steuerung sämtlicher Produktions-, Reinigungs- und Sterilisationsprozesse wichtig. Dadurch können alle relevanten Prozessdaten registriert werden. Sie dienen so einer eventuellen späteren Rückverfolgung zwecks Qualitätssicherung oder Produkthaftung. Dabei spielt das Anbringen von Temperaturmesspunkten an den entscheidenden Positionen der Produktionslinie eine wichtige Rolle, da es häufig vorkommt, dass zwar die Maschinen mit der richtigen Temperatur sterilisiert werden, jedoch einzelne Stellen „kalt" bleiben. Dieses Verhalten wird zum Beispiel durch unterschiedliche Materialdicken oder unterschiedliches Abstrahlverhalten verursacht.

Wenn flüssige Produkte auf Mühlen und Homogenisatoren zerkleinert werden, müssen sie gut entlüftet sein. Lufteinschlüsse oder Schaum werden in den Zerkleinerungsaggregaten fein mikronisiert und bleiben so in den Produkten enthalten. Zum Anmischen der Produkte werden Vakuummischer oder Vakuumprozessanlagen eingesetzt. Wenn in offenen Mischbehältern angemischt wird, kann vor dem Zerkleinerungsprozess eine Entlüftungsanlage integriert werden.

4.1.7
Bewertungskriterien für alternative Mahlprozesse

Konventionelle Rührwerkskugelmühlen zur Nassvermahlung bestehen aus einem Mahlbehälter, der mit einem Rührwerk zur Bewegung der Mahlkugeln ausgerüstet ist. Dieses Rührwerk ist je nach Ausführungsform mit Scheiben, Stiften, Nocken o. ä. versehen. Die Bewegung der Mahlkörper wird hauptsäch-

lich durch Verdrängungs- und Prallwirkung an den Mitnahmeelementen erzeugt. Im Bereich dieser Elemente tritt somit die höchste Energiedichte auf. Mit zunehmender Entfernung von diesen Zonen nimmt die lokale Energiedichte mit der dritten Potenz ab. Als Folge dieses inhomogenen Energieeintrags ergibt sich zwangsläufig eine ungleichmäßige Mahlfeinheit und ein entsprechend breites und unkontrolliertes Band des Korngrößenspektrums. Die großen Unterschiede des lokalen Energieeintrags führen auch zu einem unverhältnismäßig hohen und unterschiedlichen Verschleißgrad an den Rührelementen und an der Mahlraumauskleidung.

Der Reinigungs- und Sterilisationsaufwand bei konventionellen Kugelmühlen in der Pharmaindustrie ist relativ hoch. Mahlraum- und Mahlkugelvolumen sind wesentlich größer als bei Ringspaltkugelmühlen.

4.1.8 Literatur

4.1.1 Fryma Koruma et al. (2005) Vortragsreihe Emulgierte Kosmetika, Grundlagen, Herstellung und Analytik. FrymaKoruma GmbH, Neuenburg

4.1.2 Geisler R (2001) Optimierter Einsatz von Ringspaltkugelmühlen zur Nassvermahlung. Beitrag Chemie Ingenieur Technik

4.1.3 Preisinger D (1994) Aufbereitung von Porzellanglasuren mit der CoBall-Mühle. Bericht der DKG

4.2 Produktion fester Arzneiformen

Jochen Thies

4.2.1 Produktionsablauf

Die übliche Arbeitsweise in der pharmazeutischen Industrie ist chargenbezogen. In der Einwaagestation werden die Komponenten zur Herstellung der Arzneiform abgewogen und einer Chargen-Nummer zugeordnet. Alle nachfolgenden Arbeitsschritte werden dokumentiert und dieser Chargen-Nummer zugeordnet. Üblicherweise werden die Komponenten in Container eingewogen, wobei häufig ein Container eine Charge oder eine Teilcharge aufnimmt. In diesen – auch IBC (intermediate bulk container) genannten – Containern werden Halbprodukte zwischen den Prozessstationen wie Mischen, Granulieren oder Coating transportiert.

Insgesamt gesehen sind feste Arzneiformen Vielstoffsysteme. Eine einfache überzogene Tablette kann aus 10 oder mehr verschiedenen Rohstoffen bestehen. Es liegt dabei auf der Hand, dass viele verschiedene Rohstoffe auch viele

verschiedene Verfahren und Möglichkeiten der Herstellung erfordern. Aus diesem Grund kann dieses Kapitel keine erschöpfende Beschreibung aller möglichen Herstellungsprozesse bieten. Es wird hier vielmehr auf übliche und häufig angewandte Verfahren und Maschinen fokussiert.

Eine pharmazeutische Feststoffproduktion kann nach unterschiedlichen Gesichtspunkten aufgebaut werden. Dabei können Containmentgesichtspunkte – das Produkt ist vor Verunreinigungen zu schützen oder der Bediener ist vor dem Produkt zu schützen – im Vordergrund stehen, oder auch schnelle Produktwechsel, wie bei einem Lohnfertiger. Ebenso können vorhandene Räumlichkeiten bei einem Umbau limitierende Bedingungen darstellen, oder es kann eine vollautomatische Produktion – mit niedrigsten Personalkosten – angestrebt werden. Im Laufe der Zeit haben sich zwei grundsätzliche Konzepte des Aufbaus einer Produktion durchgesetzt: das „Ein-Ebenen-Konzept“ und das „Vertikale Produktionskonzept“ (Abb. 4.2.1 und 4.2.2).

Das „Ein-Ebenen-Konzept“ hat den Vorteil einer räumlichern Konzentration von Maschinen und Personal. Die schnelle Umstellung von Produkten sowie problemlose technische Änderungen des Layouts, der Produktionsabläufe und der Maschinenaufstellung sind möglich. Die Investitionskosten sind im Vergleich zum vertikalen Konzept niedrig.

Beim „Vertikalen Produktionskonzept“ können vollautomatische Produktionsabläufe realisiert werden, indem in der oberen und unteren Ebene vollautomatische Transportvorgänge durchgeführt werden, in der mittleren Ebene sind die Produktionsanlagen positioniert. Reinigungsvorgänge sind aufwändiger, da Transferleitungen durch die Decke und die Dockingstationen für die IBC bei jedem Produktwechsel mitgereinigt werden müssen. Die Produktionsräume als solche können kleiner als beim „Ein-Ebenen-Konzept“ ausfallen, da hier kein Raum für Materialtransport nötig ist. Kleine Produktionsräume bedeuten wiederum Vorteile bei der Luftaufbereitung und Klimatisierung.

Es ist deutlich zu erkennen, dass es beim Auf- oder Umbau einer Pharmaproduktion kein Patentrezept gibt. Die Vor- und Nachteile verschiedener Raumkonzepte sind gründlich gegeneinander abzuwägen.

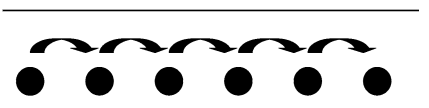


Abb. 4.2.1 Ein-Ebenen-Konzept.

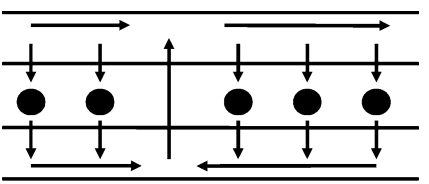


Abb. 4.2.2 Vertikales Produktionskonzept.

4.2.2
Herstellung von Tabletten

Guido Radtke

Dieser Beitrag wurde übernommen aus der 5. Auflage von Chemische Technik, herausgegeben von R. Dittmeyer, W. Klein, G. Krysa, A. Oberholz, Band 8, Arzneimittel

Tabletten sind einzeldosierte Arzneiformen und werden aus trockenen Pulvern durch Direkttablettierung oder unter Zusatz von Hilfsstoffen und Herstellung von Granulaten auf geeigneten Maschinen unter Anwendung von hohen Drücken gepresst.

Die Formen von Tabletten können sehr unterschiedlich sein. Neben der „flachen, runden Standardtablette“ gibt es ovale, stäbchenförmige, dreieckige oder rechteckige Tabletten mit flachen oder gewölbten Oberflächen. Tabletten haben häufig eine Teilkerbe oder auch kreuzförmige Bruchkerben, was das Brechen/Teilen der Tabletten erleichtern soll. Sie können mit Prägungen/Gravuren zur Kennzeichnung und Vermeidung von Verwechslungen versehen sein. Bei der Fertigung der Tabletten auf leistungsfähigen Rundläufer-Tablettenpressen werden die Tabletten im Regelfall mit einer Facette versehen.

4.2.2.1 Direkttablettierung

Bei der Direkttablettierung wird der pulverförmige Arzneistoff bzw. ein Arzneistoffgemisch oder Mischungen aus Arzneistoff und Hilfsstoff ohne weitere Vorbehandlungen zu Tabletten verpresst. Vorteilhaft ist dieses Verfahren insbesondere bei der Verarbeitung von feuchtigkeits- und thermolabilen Arzneistoffen. Es lassen sich allerdings nur wenige Arzneistoffe direkt zu Formlingen verpressen, weil einerseits die Kohäsionskräfte zwischen den Pulverpartikeln in der Regel zu gering sind und andererseits schlechte Fließeigenschaften der Pulver einem störungsfreien Tablettierprozess entgegenwirken.

Durch den Zusatz von Hilfsstoffen können die Fließeigenschaften entsprechender Pulvermischungen verbessert werden, und aus dem Bindevermögen geeigneter Hilfsstoffe resultieren Tabletten mit ausreichender mechanischer Festigkeit und Widerstandsfähigkeit.

Als Hilfsstoffe zur Direkttablettierung eignen sich Stärken wie z. B. Mais- oder Kartoffelstärke, aber auch Cellulosederivate. Mikrokristalline Cellulose (MCC), die z. B. unter der Handelsbezeichnung Avicel erhältlich ist, ist ein durch Säurehydrolyse aus Holzcellulose hergestelltes Produkt. Durch die Säurehydrolyse werden die Celluloseketten depolymerisiert und es entstehen kristallähnliche Strukturen aus kleineren Glucoseeinheiten, die über Wasserstoffbrücken verbunden sind. Durch den Zusatz von mikrokristalliner Cellulose kann das Bindevermögen bei der Tablettierung in vielen Fällen erheblich verbessert werden und es können bruch- und abriebfeste Tabletten hergestellt werden. Zur Verbesserung der Fließfähigkeit der Pulvermischungen hat sich der Einsatz von hochdispersem Siliciumdioxid bewährt.

4.2.2.2 Granulierung

Häufig ist es aufgrund fehlender physikalischer Voraussetzungen nicht möglich, Stoffgemische bzw. Pulvermischungen direkt zu Tabletten zu verpressen. Um die erforderlichen Materialeigenschaften zu erreichen, ist es erforderlich, die Stoffgemische einem Granulierprozess zu unterziehen. Durch die Granulierung werden kleine Pulverpartikeln in Granulatkörner überführt. Es ist wichtig, dass die Größe der Granulatkörner möglichst einheitlich ist, damit es bei der Weiterverarbeitung zu Tabletten zu keinen Entmischungserscheinungen kommen kann, was sich sowohl störend auf den eigentlichen Tablettierprozess auswirken kann, als auch zu Qualitätsschwankungen wie z. B. einer inhomogenen Verteilung des Wirkstoffes innerhalb einer Tablettencharge führen kann.

Zur Granulatherstellung stehen die verschiedensten Techniken und Verfahren zur Verfügung. Eine Möglichkeit der Einteilung der Granulate ist die Unterscheidung der Verfahren in Abbaugranulierung und Aufbaugranulierung.

Abbaugranulierung Die Feuchtgranulierung ist wohl die gebräuchlichste Form der Granulatherstellung. Dabei können durch den Einsatz von Wasser oder Wasser-Alkohol (z. B. Ethanol, Isopropanol) Gemischen einerseits sog. Krustengranulate hergestellt werden, andererseits werden durch die Verwendung von Klebstofflösungen, z. B. Gelatinelösungen oder bis zu 20 %igen Stärkekleistern Klebstoffgranulate hergestellt. Auch Polyvinylpyrrolidon (Handelsbezeichnung Kollidon) ist als Bindemittel geeignet.

Beim Granulierprozess wird die Pulvermischung mit der Granulierflüssigkeit bzw. einer Klebstofflösung gleichmäßig befeuchtet. Die befeuchtete Masse wird dann in Granulatkörner zerteilt, getrocknet und durch geeignete Siebprozesse klassiert, wozu geeignete Siebmaschinen oder Lochscheibengranulatoren eingesetzt werden.

Aufbaugranulierung Zur aufbauenden Granulatherstellung stehen modernste Granulieranlagen zur Verfügung. Gebräuchlich und weit verbreitet sind Wirbelschichtgranulatoren/-trockner (s. Abb. 4.2.3). Bei dieser Technologie wird die Pulvermischung in eine Materialwanne eingefüllt. Der Boden des Materialbehälters ist mit einem feinen Siebgewebe und einem gröberen Siebgewebe, das als „Stützsieb" dient, abgeschlossen. Der befüllte Materialbehälter wird in die eigentliche Wirbelschichtanlage eingefahren. Durch die Anlage wird erwärmte Luft gesaugt, was dazu führt, dass die Pulvermischung in der Anlage gezielt verwirbelt wird. Mittels einer Sprüheinrichtung wird die Granulier-/Bindemittellösung auf die Pulverpartikeln aufgesprüht. Die Anlage wird durch einem Filtersack, der aus einem feinem Gewebe besteht, abgeschlossen. Die Granulatpartikeln die sich im Laufe des Granulierprozesses in dem Filtersack absetzen, werden in den Granulierprozess zurückgeführt, indem der Filtersack in zeitlichen Intervallen abgerüttelt wird. Nach dem Befeuchten und Zerteilen des Materials wird das Granulat in der Wirbelschichtanlage getrocknet und anschließend über geeignete Siebeinrichtungen gegeben.

In modernen Wirbelschichtanlagen wird durch geeignete Messverfahren der Trocknungsprozess on-line überwacht und gesteuert und der Granulier-/Trock-

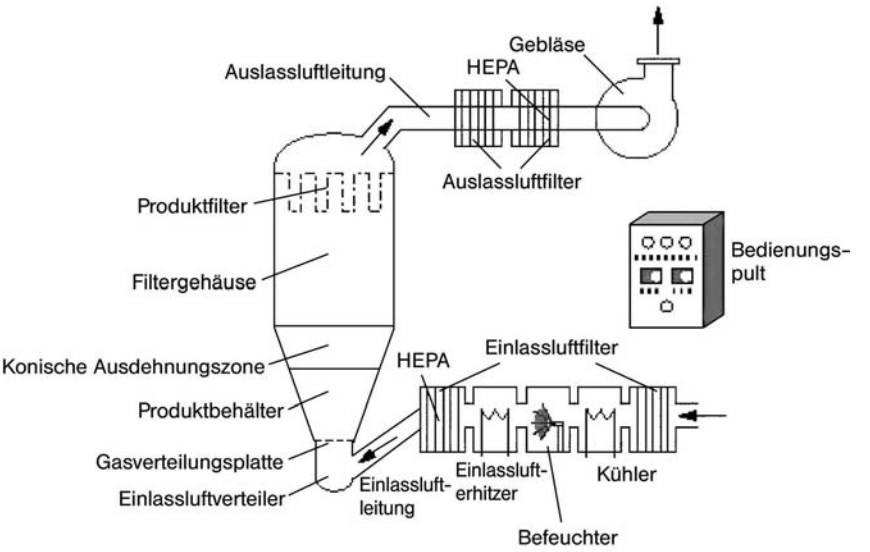


Abb. 4.2.3 Schema einer Wirbelschichtanlage.

nungsprozess bei Erreichen des Zielwertes für die Restfeuchte des Granulates selbsttätig beendet. In industriellen Anlagen lassen sich Ansatzgrößen von ca. 150–200 kg Granulat und mehr produzieren.

Neben der Wirbelschichtgranulation werden auch eher konventionelle Mischer/Kneter zur Granulatherstellung eingesetzt. Die Trocknung erfolgt aber nicht wie früher auf Horden in Trockenschränken, sondern bevorzugt in Wirbelschichttrocknern. Dies geschieht insbesondere aus GMP-Gründen, denn bei der Trocknung auf Horden in Trockenschränken liegt das Material weitgehend offen und ungeschützt, von einem geschlossenen System kann hier nicht gesprochen werden. Eine technische Weiterentwicklung sind sog. „Ein-Topf-Granulierer". Bei entsprechenden Systemen ist eine Trocknungseinheit in das Granuliergerät integriert, die z. B. nach dem Prinzip der Mikrowelle arbeiten kann. Der Vorteil entsprechender Geräte ist das geschlossene System, zu beachten ist aber, dass abhängig von der Formulierung, insbesondere von der Zusammensetzung der Granulierlösung, zum Teil vergleichsweise lange Trocknungszeiten resultieren können.

4.2.2.3 **Tablettierprozess**

Die Verpressung der Granulate erfolgt in einem pharmazeutischen Produktionsbetrieb in aller Regel auf modernen Rundläuferpressen. Rundläuferpressen besitzen eine bewegliche, horizontal angeordnete Matrizenscheibe oder Matrizenplatte, in die bei Hochleistungsmaschinen 40 Matrizen und mehr eingesetzt werden können. Zu jeder Matrize gehört ein Stempelpaar, bestehend aus Ober- und Un-

terstempel. Die Granulatzufuhr erfolgt durch einen feststehenden Füllschuh, bei Doppelrundläuferpressen, die über zwei Pressstellen verfügen, werden die Matrizen dementsprechend über zwei Füllschuhe mit Granulat versorgt. Ober- und Unterstempel werden über Gleitschienen geführt und der Pressvorgang wird durch exzentrisch gelagerte Druckrollen (im Regelfall bestehend aus Vor- und Hauptdruckrolle), an denen der Pressdruck eingestellt wird, ausgeführt.

In Abhängigkeit von den Granulateigenschaften und der Tablettenform können Maschinenleistungen von einer Million Tabletten pro Stunde und mehr erzielt werden, insbesondere wenn anstelle von einstempligen Werkzeugen Mehrfachwerkzeuge eingesetzt werden. In der Regel sind entsprechende Tablettenpressen mit computerisierten Systemen zur Kontrolle und Regelung des Tablettengewichtes ausgerüstet. Das Tablettengewicht wird über die Bestimmung der Presskraft mit Hilfe von Dehnungsmessstreifen eingestellt. Von besonderer Wichtigkeit sind auch praxisgerechte Systeme zur schnellen und effektiven Reinigung der Tablettenpresse und der Presswerkzeuge. Hier stehen verschiedene technische Lösungen zur Verfügung, so können z. B. bei bestimmten Anlagen die Rotoren mit den Presswerkzeugen vollständig ausgetauscht und außerhalb des Pressenraumes gereinigt werden. Die Automatisierung des Tablettierprozesses kann dadurch erfolgen, dass z. B. durch pneumatische Fördersysteme die Tablettenpresse kontinuierlich mit Granulat versorgt und die gepressten Tabletten kontinuierlich z. B. in geeigneten VA Containern aufgefangen werden. Dadurch ist es auch möglich, sog. selbstkontrollierende und selbststeuernde „bedienerarme“ Tablettieranlagen zu realisieren.

4.2.2.4 **Filmtabletten**

Die Herstellung von Filmtabletten kann entweder in klassischen Dragierkessel erfolgen, oder aber in modernen Filmcoatinganlagen, die nach dem Wirbelschichtverfahren arbeiten (Wurster-, Glatt-Verfahren) und sich als Standardverfahren etabliert haben. Die Wirbelschichtanlagen für das Filmcoating sind den Wirbelschichtgranulatoren vergleichbar. Die Tablettenkerne werden durch einen gerichteten Luftstrom in der Schwebe gehalten und in einer laminaren Strömung an der Zerstäuberdüse vorbeigeführt und mit einer Lacklösung besprüht. Der beheizte Luftstrom bewirkt eine schnelle und intensive Trocknung der Formlinge.

Als Filmbildner können Cellulosederivate wie beispielsweise Hydroxyethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, insbesondere zur Herstellung magensaftresistenter Überzüge, oder auch Methacrylsäurederivate (bekannt als Eudragit-Lacke) eingesetzt werden. Die Lacklösung kann Farbstoffe oder Pigmente, oberflächenaktive Substanzen (Tenside), Weichmacher oder Hydrophilisatoren (wie z. B. Polyethylenglykol 6000) und andere geeignete Stoffe (wie z. B. Bienenwachs als Polier- und Glanzmittel) enthalten.

Um bei der Herstellung von Filmtabletten unter Verwendung von Dragierkesseln eine möglichst effektive Trocknung zu erreichen, werden sog. Tauchrohre oder Tauchschwerter in die Anlage eingesetzt. Das Tauchrohr taucht in das Kern-

bett ein, wodurch die kontinuierliche Zufuhr von erwärmter Luft gewährleistet wird und ein kontinuierlicher Sprüh- und Trocknungsprozess erreicht wird.

Die Herstellung von Filmtabletten in der Wirbelschicht hat einige wesentliche Vorteile:

- beliebig geformte Kerne können überzogen werden, Teilkerben oder Gravuren bleiben erhalten
- die Überzüge sind gleichmäßig und im Regelfall sehr dünn
- eine Nachtrocknung der Filmtabletten ist in den meisten Fällen nicht erforderlich
- das Verfahren ist wirtschaftlich (z. B. geringe Materialverluste an den Behälterwandungen) und lässt sich automatisieren.

Auf die Verwendung organischer Lacklösungen sollte nach Möglichkeit verzichtet werden, der Einsatz rein wässriger Systeme ist zu bevorzugen. Sollten organische Lösemittel eingesetzt werden müssen, ist aus Umweltschutzgründen der Einsatz geeigneter Lösemittel-Rückgewinnungsanlagen (z. B. Aktivkohle-Adsorptionsanlagen) erforderlich. In der Regel werden die Lösemittel für das Filmcoating aber nicht wieder verwendet, weil die erforderliche Aufreinigung der Lösemittel zu aufwändig und somit unwirtschaftlich ist. Eine Weiterverwendung der Lösungsmittel zu technischen Zwecken ist im Einzelfall zu prüfen und kann sinnvoll sein.

Dittmeyer R, Keim W, Krysa G, Oberholz A (2005) Arzneimittel in Chemische Technik, 5. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, 8:561

4.2.3 Herstellung von Kapseln

Unterschieden werden Weichgelatine- und Hartgelatine-Kapseln (Gelatine-Steckkapseln), weiterhin sind Stärkekapseln und auch Mikrokapseln und Nanokapseln bekannt. Im Folgenden soll nur auf Hartgelatine-Steckkapseln eingegangen werden.

Auf die Herstellung von *Hartgelatine-Steckkapseln* haben sich wenige Firmen, die die pharmazeutische Industrie weltweit mit Kapseln versorgen, spezialisiert. Gelatine-Steckkapseln werden nach dem Tauchverfahren hergestellt und sind Hohlkörper verschiedener Größen, bestehend aus einem Kapselober- und einem Kapselunterteil.

Auf einer entsprechenden Maschine werden die beiden Kapselteile jeweils gleichzeitig hergestellt, auf der einen Seite die Kapseloberteile und parallel dazu auf der anderen Seite die dazugehörigen Kapselunterteile. Dazu tauchen hochpräzise gefertigte Tauchstifte in die bei definierter Temperatur gehaltenen Gelatinelösungen ein, werden dann mit einer definierten Geschwindigkeit aus dem Gelatinebad gezogen und dabei so gedreht, dass sich die Gelatinemasse vor dem vollständigen Erstarren beim Abkühlen auf den Tauchstiften gleichmäßig verteilt. Die Trocknung erfolgt in einem sich anschließenden Trockentunnel, der mit klimatisierter Luft versorgt wird. Nachdem die Kapseln auf eine defi-

nierte Restfeuchte getrocknet worden sind, werden sie von den Tauchstiften abgezogen, auf die geforderte Länge abgeschnitten und zusammengesteckt. In einem sich anschließenden Arbeitsgang können die Kapseln noch bedruckt werden, was eine gute Unterscheidungsmöglichkeit gibt und auch dazu beiträgt, die innerbetriebliche pharmazeutische Sicherheit bei der sich anschließenden Weiterverarbeitung, also der Kapselbefüllung im pharmazeutischen Herstellbetrieb, zu erhöhen. Die Maschinen, auf denen die Leerkapseln gefertigt werden, laufen 24 Stunden, 7 Tage die Woche und haben eine Maschinenleistung von ca. 40 000 Kapseln pro Stunde.

Neben Gelatine als Hauptbestandteil können Farbstoffe eingearbeitet sein, opake Kapseln enthalten Zusätze von Titandioxid, ggf. können der Gelatinelösung auch Weichmacher (z. B. Glycerin oder Polyethylenglykole) zugesetzt werden. Für die maschinelle Weiterverarbeitung/Befüllung der Kapseln ist es wichtig, dass bei der Herstellung enge Toleranzen bei den Abmessungen der Kapseln eingehalten werden.

Die Leerkapseln werden deshalb nach der Herstellung auf Maßhaltigkeit kontrolliert und unterliegen auch einer strengen optischen Kontrolle auf mögliche Fehler, wie z. B. Farbabweichungen, Luftblasen, Flecken, Beulen oder doppelten Kapselhälften, die ausgesondert werden.

Hartgelatine-Kapseln haben nach ihrer Fertigstellung einen Restwassergehalt von ca. 12 % bis 16 %. Besondere Verschlusssysteme an beiden Kapselteilen sollen verhindern, dass sich die Kapseln nach der Befüllung wieder öffnen können, bzw. dass der Kapselinhalt austreten kann.

Kapseln werden in verschiedenen, genormten Größen hergestellt, was einerseits bei der Rezepturformulierung der pharmazeutischen Zubereitung zu beachten ist, in Abhängigkeit von der Füllmasse und der unterschiedlichen Dichte

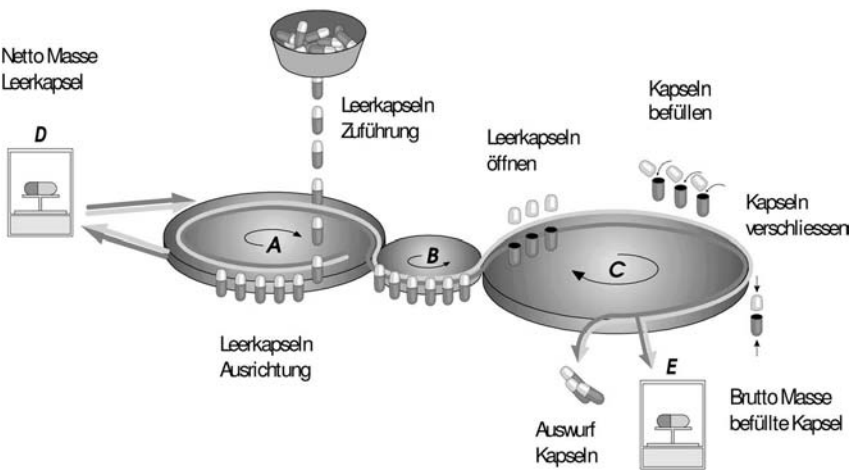


Abb. 4.2.4 Schema einer Kapselbefüllung A – Leerkapselturm, B – Übergabestation, C – Dosierstation, D – Netto-Waage, F – Brutto-Waage.

Abb. 4.2.5 Hochleistungskapselfüllmaschine.

entsprechender Füllguter andererseits aber die Auswahl der geeigneten Kapselgröße erleichtert.

Die Kapselbefüllung (Abb. 4.2.4) erfolgt auf Hochleistungs-Kapselfüllmaschinen (Abb. 4.2.5), die nach einem vergleichbaren Prinzip wie Rundläufer-Tablettenpressen arbeiten. Die Dosierung erfolgt nach einem „Stopfverfahren", wobei Dosierelemente (Abb. 4.2.6) in ein kreisförmiges Pulverbett eintauchen und die spezifizierte Masse Pulver entnehmen und in das geöffnete Kapselunterteil ablegen. Das befüllte Kapselunterteil wird mit dem Kapseloberteil verschlossen und die Kapseln können anschließend ggf. noch poliert und/oder sortiert werden. Auch Kapselfüllmaschinen verfügen über Kontrollsysteme, mit denen während des Befüllungsprozesses die korrekte Befüllung der Kapseln überprüft werden kann.

Einen Spezialfall stellen Kapseln zur Pulverinhalation dar. Hierbei werden die Kapseln in der Regel mit einer vergleichsweise kleinen Masse Pulver befüllt. Die Kapseln werden nicht oral eingenommen, sondern der Patient kann mit Hilfe einer Inhalationshilfe das Pulver inhalieren. Bei der Herstellung solcher Kapseln kommt der Abfüllgenauigkeit, d. h. der genauen Dosierung der im Regelfall sehr kleinen Pulvermasse/Kapsel (< 10 mg) eine besondere Bedeutung zu. Entsprechende Hochleistungs-Kapselfüllmaschinen sind mit computerisierten Kontroll-/Wägesystemen ausgerüstet, die es erlauben, durch Bestimmung

Abb. 4.2.6 Dosierstation einer Kapselfüllmaschine.

der Masse der leeren Kapsel, anschließende Befüllung der Kapsel und Ermittlung der Bruttomasse ein und derselben Kapsel, die Netto-Füllmasse der Kapsel im laufenden Prozess zu bestimmen. In der Entwicklung sind spezielle Systeme, die eine 100 %ige Kontrolle aller befüllten Kapseln ermöglichen.

4.2.4
Mischen, hier Freifallmischer

Jochen Thies

Arzneiformen bestehen in der Regel aus mehreren Komponenten. Die Komponenten können sich in Form, Größe sowie mechanischen und chemischen Eigenschaften unterscheiden und müssen in der fertigen Arzneiform gleichmäßig verteilt sein. In der pharmazeutischen Feststoffproduktion ist das Mischen von Stoffen sicherlich die am häufigsten anzutreffende Grundoperation. Freifallmischer, d. h. Mischer ohne bewegliche Einbauten, werden eingesetzt, um Vormischungen zum Direkttablettieren herzustellen oder um die „äußere Phase" nach der Feuchtgranulation und vor dem Tablettieren zuzugeben.

Häufig werden Mischer auch eingesetzt, um Teilchargen nach vorgeschalteten Produktionsprozessen wieder zu vereinigen. Hierdurch können Kosten in der In-Prozess-Kontrolle eingespart werden, da nicht mehr Proben jeder Teilcharge, sondern nur noch Proben der vereinigten Gesamtcharge analysiert werden müssen.

4.2.4.1 **Definitionen**

Typische chargenweise arbeitende Mischer sind Taumelmischer mit rotierenden oder taumelnden Containern. Hier werden die Partikel durch eine Mischung aus Gravitation und Containerbewegung gemischt. Obwohl Mischer dieses Typs weit verbreitet sind, um Pulver und Granulate zu mischen, ist erstaunlich wenig über Misch- und Segregationsverhalten in diesen Mischern bekannt [4.2.1].

Es wird angenommen, dass die Bewegung innerhalb eines drehenden Containers durch eine dünne, schnell fließende Schicht an der Gutoberfläche, einer sich nahezu nicht bewegenden Region unterhalb dieser Schicht, die sich als Ganzes mit dem Container dreht, und einer engen Übergangsregion mit großen Scher- und Dichtegradienten zwischen den genannten Regionen charakterisiert werden kann. Partikel in der schnell fließenden Schicht an der Gutoberfläche sind stark vereinzelt und interagieren damit hauptsächlich durch Kollision und weniger durch dauerhaften Kontakt [4.2.2]. Der Einfluss der Drehzahl (Umdrehungen pro Zeiteinheit) auf die Durchmischung war ebenfalls Fokus von verschiedenen Untersuchungen. Bei frei fließenden Pulvermischungen und einem großen Drehzahlbereich, in dem alle kommerziell erhältlichen Mischer liegen, konnte jedoch kein Einfluss der Umdrehungen pro Zeiteinheit auf die erreichbare Mischgüte festgestellt werden [4.2.3, 4.2.4]. Vielmehr war die Anzahl der Gesamtumdrehungen für den Mischprozess entscheidend.

Auch wenn der Mischprozess gut kontrolliert wird, ist das Ergebnis häufig eine Mischung mit signifikanten Schwankungen in der Zusammensetzung. Im pharmazeutischen Umfeld können diese ineffizienten Mischungen zu einer erhöhten Variation des Aktivstoffs führen. Nichthomogene Mischungen haben zwei Hauptursachen: schlechte Ausrüstung oder Durchführung und Entmischungseffekte, hervorgerufen durch Unterschiede in den Materialeigenschaften. Für den Mischeffekt sind die Häufigkeit des Platzwechsels der Partikel und eine dreidimensionale Bewegung der Partikel entscheidend. Diese kann nur gewährleistet sein, wenn der Mischbehälter nicht überfüllt ist. Es lässt sich zwischen drei Mischprinzipien unterscheiden [4.2.5]:

- Konvektion
  Der Platzwechsel der Partikel wird durch bewegliche Teile innerhalb eines unbeweglichen Mischbehälters hervorgerufen. Beispiele hierfür sind High-Shear-Mischer oder Pflugscharmischer. Da sie nicht zu den Freifallmischern zählen, soll an dieser Stelle nicht näher auf diese Typen eingegangen werden.
- Diffusion
  Der Platzwechsel der Partikel erfolgt durch neu gebildete Oberflächen, die durch eine Bewegung des Mischbehälters entstehen.
- Scherung
  Für die Scherwirkung sind wiederum bewegliche Einbauten im Mischcontainer verantwortlich, wobei auch eine oftmals unerwünschte Partikelgrößenreduzierung auftreten kann.

Als homogen wird eine Mischung bezeichnet, wenn jede Teilmenge der Mischung die gleiche Zusammensetzung aufweist. Natürlich können die Teilmen-

gen bei einer Feststoffmischung nicht unendlich klein gewählt werden, da die zu mischenden Partikel eine endliche Ausdehnung (Volumen) aufweisen. Mit anderen Worten bedeutet dies, dass Homogenität und Mischgüte relative Begriffe sind, welche an sinnvolle pharmazeutische Anforderungen angelehnt werden müssen. In der Praxis hat sich die Größe einer Darreichungsform als sinnvolle Messgröße erwiesen.

4.2.4.2 **Beschreibung verschiedener Mischer**

Der Containermischer ist der am meisten eingesetzte Mischer in der pharmazeutischen Industrie. Während in den letzten Jahren deutliche Anstrengungen unternommen worden sind, um Sicherheit und Handling zu verbessern, ist wenig bezüglich der prozessrelevanten Parameter wie Containergeometrie, Mischgeschwindigkeit, Füllmenge und Mischperformance bekannt [4.2.2].

Beim Schüttgut-Handling gibt es fast keine Produkte, die nicht mit der Mischtechnik in Berührung kommen. Entsprechend vielfältig sind die am Markt befindlichen Anlagen. In Nordamerika werden häufig Doppelkonusmischer und V-Konusmischer eingesetzt (Abb. 4.2.7). Bei Untersuchungen am V-Konusmischer wurde festgestellt, dass die Durchmischung in jedem einzelnen Schenkel um den Faktor vier schneller ist, als die Durchmischung zwischen den Schenkeln [4.2.6]. Dies führt dazu, dass Mischer dieses Typs nach einer festgelegten Prozedur beladen werden sollten. Werden Aktivstoffe zum Ende des Befüllvorgangs in nur einen Schenkel gefüllt, sind deutlich längere Mischzeiten zu erwarten, als wenn dieselbe Menge an Aktivstoff zu Beginn des Befüllvorgangs in den Verbindungsbereich beider Schenkel gefüllt wird.

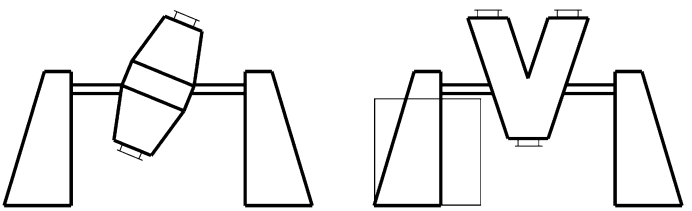


Abb. 4.2.7 Links: Doppelkonusmischer; rechts: V-Konusmischer.

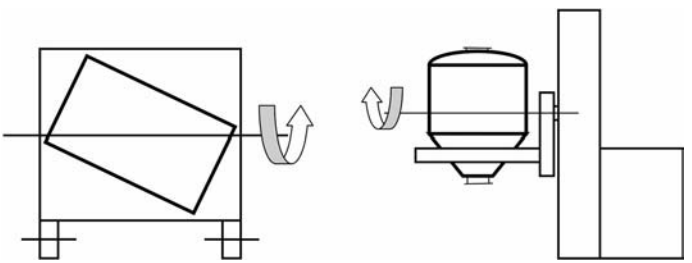


Abb. 4.2.8 Links: Fassmischer; rechts: Containermischer.

Bei diesen Mischern handelt es sich um stationäre Maschinen mit fest installierten Mischbehältern. Zum Befüllen und Entleeren dieser Mischer müssen vor dem Mischvorgang Container mit den Rohstoffen angedockt werden und nach dem Mischprozess muss wieder in Container umgefüllt werden.

Bei Laboranwendungen findet man häufig Fassmischer (Abb. 4.2.8), wobei ein Fass, das die zu mischenden Komponenten enthält, über Eck in einen rotierenden Rahmen gespannt wird. Für Produktionsmischungen ist dieses Prinzip ungeeignet, weil das Handling mit zunehmender Fass- oder Containergröße immer schwieriger wird.

Containermischer (Abb. 4.2.8, links) zeichnen sich dadurch aus, dass der Transportcontainer (oft auch als IBC = intermediate bulk container bezeichnet) direkt vom Mischer aufgenommen wird und die Mischung direkt in diesem Container stattfindet. Der Vorteil liegt klar auf der Hand: Es sind keine Umfüllvorgänge zum Beschicken und Entleeren des Mischers erforderlich. Üblicherweise kann dieser Mischertyp Container bis zu 2000 L aufnehmen. Werden größere Mischvolumina benötigt, ist dies nur in stationären Mischern zu bewerkstelligen (Abb. 4.2.11, Mitte).

Die Auswahl eines solchen Mischers sollte gut durchdacht sein, da mit dem Mischer auch die Containertypen (Größe und Form) festgelegt werden. Da diese Container nicht nur zum Mischen verwendet werden, sondern auch als IBC oder Lagercontainer, hat die Auswahl des Mischers Auswirkung auf das gesamte Feststoffhandling der entsprechenden Produktionslinie oder sogar des gesamten Produktionsbetriebs.

Generell lassen sich zwei Containertypen voneinander unterscheiden: runde oder eckige Container, wobei das Auslaufverhalten bei runden Containern besser ist als bei eckigen. Eckige Container bieten dagegen eine geringfügig bessere Raumausnutzung, wenn sie als Lagercontainer eingesetzt werden.

Zur Verbesserung der Mischwirkung können Mischelemente in den Container eingebaut werden. Sinnvollerweise werden die Mischelemente mit dem Containerdeckel verbunden; so können sie schnell und einfach entnommen werden, wenn Container ausschließlich als Lager- oder Transportcontainer eingesetzt werden [4.2.7].

Abb. 4.2.9 Runde (links) und eckige (Mitte) Container, wie sie häufig in der Pharmazeutischen Industrie eingesetzt werden; rechts: Mischelemente am Mischdeckel zur Förderung der Durchmischung in Containern.

Eckige Container (Abb. 4.2.9, Mitte) werden üblicherweise so in den Mischer eingespannt, dass die Rotationsachse unter etwa 30° zur Seitenwand des Containers verläuft. So kann die Mischwirkung verbessert werden, weil während der Drehbewegung dem Mischgut eine dreidimensionale Bewegung aufgezwungen wird. Für effektives Mischen sind die Drehzahlen relativ hoch, da das Mischen durch Rutschen auf der Oberfläche und Wurfbewegungen des Produkts unterstützt wird. Die Drehachse verläuft dabei etwa durch den Schwerpunkt des Containers. Die Durchmischung funktioniert nur bei relativ geringen Füllmengen von etwa 30–50%.

Bei runden Containern (Abb. 4.2.9, links) verläuft die Drehachse ebenfalls durch den Schwerpunkt des Containers, jedoch ist eine Schrägstellung wie bei den eckigen Containern natürlich nicht möglich. Runde Container werden daher sinnvollerweise mit Mischelementen ausgeführt, um die dreidimensionale Bewegungsrichtung und mehr Scherkräfte ins Produkt zu bekommen (Abb. 4.2.9, rechts). Die Mischelemente bestehen im Wesentlichen aus zwei Platten, die an den Containerdeckel geschweißt sind. Sie sind 45° zur Drehachse geneigt und bewirken eine Kreuzstromdurchmischung (Abb. 4.2.10). Im Vergleich zu einfachen runden oder auch eckigen Containern ohne Mischelemente, wird die Mischdauer signifikant verkürzt – bei gleichzeitiger Verringerung der Mischerdrehzahl – und der Füllbereich des Containers deutlich erweitert. Gute Mischergebnisse wurden zwischen 25% und 85% Füllvolumen erzielt [4.2.8].

Zur Aufnahme der Container durch den Mischer existieren ebenso viele Möglichkeiten wie es Hersteller gibt. Hier sei nur auf die wichtigsten hingewiesen:

- Der Container wird in einen Klemmmechanismus geschoben, der den gesamte Container vom Deckel her auf ein Standgestell drückt.
- Der Container wird am Deckel geklemmt, das Standgestell wird nicht geklemmt (Abb. 4.2.11, links).
- Der Container wird nur am Standgestell geklemmt.

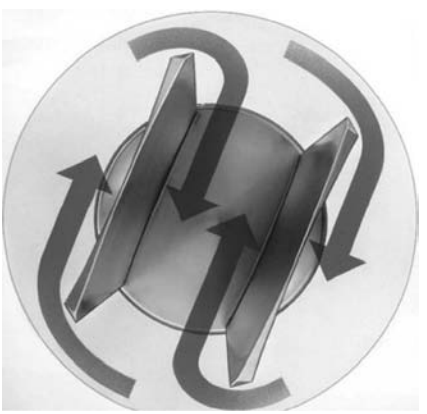


Abb. 4.2.10 Prinzip der Kreuzstromdurchmischung.

Abb. 4.2.11 Verschiedene Ausführungen und Größen von Containermischern.

- Der Container hat eine Passrohraufnahme und wird mit diesen Rohren auf eine entsprechende Dornaufnahme geschoben (Abb. 4.2.11, rechts).

Nachdem der Container am Mischer angedockt ist, wird er angehoben, um die erforderliche Bodenfreiheit zu gewinnen, und dann gedreht. Dabei kann das Fahrgestell des Containers am Boden stehen bleiben, um den Schmutz, der den Rädern anhaftet, nicht in die Luft zu schleudern (Abb. 4.2.11, links). Dem Mischen wird häufig ein Siebschritt angefügt, der mit den dargestellten Mischern sehr einfach realisiert werden kann. Da die Mischer mit Hubeinrichtung ausgestattet sind, wird der Mischcontainer soweit angehoben, dass ein weiterer Container und ein Sieb darunter Platz finden (Abb. 4.2.16, rechts).

4.2.4.3 **Spezifische pharmazeutische Anforderungen**

Scale-up Die Auslegung neuer chargenbasierter Prozesse schließt oft auch das Scale-up von Labor- über Pilot- bis zur Produktionsgröße ein (Abb. 4.2.12). Zurzeit ist das Scale-up in Freifallmischern mehr durch Experimente als durch Physik und fundamentale Betrachtungen geprägt. Bei Mischversuchen in 14-, 56- und 300-Liter-Containern bei 60% Füllgrad wurde keine signifikante Veränderung der Mischzeit in Abhängigkeit der Containergröße festgestellt [4.2.3]. In der Praxis hat sich jedoch gezeigt, dass Produktionsmischer teilweise besser funktionieren als Labormischer. Grund hierfür ist der mit steigendem Container größer werdende Massendruck, der zu größeren Scherkräften im Produktbett führt. Dies kann jedoch durch eine erhöhte Drehzahl wieder ausgeglichen werden.

Abb. 4.2.12 Labor-Containermischer mit Wechselbehältern in verschiedenen Größen.

Abb. 4.2.13 Halbautomatische Containerwaschstation für Containerinnenreinigung.

Reinigung Allgemein lässt sich sagen, dass die Reinigung der Containermischer deutlich einfacher zu handhaben ist als die Reinigung der stationären Mischer, die entweder mit großen Mengen Wasser geflutet oder mit Reinigungsdüsen ausgerüstet werden (nach dem Mischprozess).

Container werden normalerweise in Waschanlagen gereinigt. Sind nur wenige Container im Einsatz oder existieren die Container in vielen verschiedenen Größen und Formen, wird häufig eine halbautomatische Reinigung bevorzugt. Hier wird nur das Containerinnere mit Reinigungsdüsen, die durch den Deckel eingebracht werden, und Reinigungsmitteln automatisch gereinigt (Abb. 4.2.13). Außen muss der Container von Hand gewaschen werden. Diese Waschanlagen sind auch für vollautomatische Reinigungen erhältlich. Dann werden auch die Außenreinigung und die anschließend nötige Trocknung protokolliert durchgeführt.

4.2.4.4 Periphere Elemente, Instrumentierung, Automation

Sicherheitstechnik Allen Freifallmischern gemeinsam ist eine Drehbewegung des Mischcontainers. Diese gefahrbringende Bewegung muss während des Betriebs abgesichert werden, um das Verletzungsrisiko des Bedienpersonals zu minimieren. Dazu existieren verschiedene Möglichkeiten:

- Der Mischer steht in einem geschlossenen Raum und das Bedienpult ist außerhalb des Mischraums. Der Mischvorgang kann erst gestartet werden, wenn der Zugang des Raums geschlossen ist. Der Bediener trägt die Verantwortung dafür, dass sich niemand im Mischraum aufhält.
- Freistehende Mischer können auch durch Lichtschranken gesichert werden.
- Eine andere Möglichkeit sind Laserscanner, die den gefahrbringenden Raum des Mischers absichern.
- Bei Mischern, die mit mobilen Containern arbeiten, muss die Aufnahme des Containers absolut sicher gestaltet werden. Häufig werden Klemmvorrichtungen daher auf den korrekten Sitz elektrisch abgefragt und der Mischvorgang kann erst gestartet werden, wenn alle Klemmvorrichtungen ordnungsgemäß geschlossen sind.
- Bei Containern, die mittels Dornaufnahme und den Passrohren aufgenommen werden, ist allein die Verbindung sicher, sodass keine weitere Abfrage erfolgen muss.

Online-Messtechnik zur Bestimmung der Mischgüte Seit einigen Jahren werden die behördlichen Anforderungen an die Prozesse immer höher. Die amerikanische Gesundheitsbehörde FDA (Food and Drug Administration) hat zum Beispiel eine bahnbrechende Richtlinie [4.2.9] erlassen, die von pharmazeutischen Unternehmen unter anderem mehr prozesstechnisches Wissen verlangt.

Um dieser Richtlinie zu genügen, wird z. B. bei Freifallmischern online die Mischgüte bestimmt. Dazu kann ein NIR(Nahes Infra Rot)-Spektrometer (Abb. 4.2.14, links) eingesetzt werden. Durch ein Fenster auf dem Mischdeckel

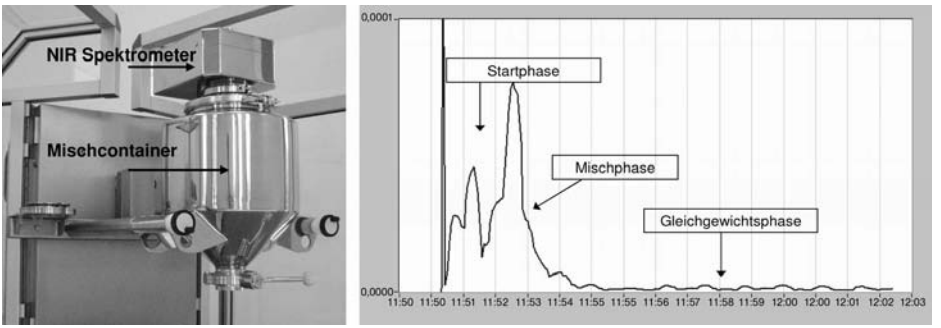


Abb. 4.2.14 Labormischer mit Online-Mischgütebestimmung mittels NIR-Spektrometer.

(Abb. 4.2.14, Mitte) wird ein NIR-Spektrum aufgenommen; die Daten werden zum einem Prozessrechner geleitet und dort ausgewertet. Die Auswertung ergibt den zeitlichen Verlauf der Mischgüte (Abb. 4.2.14, rechts). Deutlich zu erkennen ist, dass sich zu Beginn des Mischvorgangs das Signal deutlich verändert – zu dieser Zeit werden die noch nahezu ungemischten Komponenten vor dem Messfenster präsentiert – nach einer gewissen Zeit ändert sich das Signal nur noch wenig, die Mischung hat ihren Endzustand erreicht.

Bei diesen Messtechniken ist von entscheidender Bedeutung, das Messfenster an der richtigen Stelle einzubauen, denn es müssen für den Prozess repräsentative Messungen erfolgen. Weiterhin muss das Messfenster sauber gehalten werden. Produktanhaftungen verfälschen das Messergebnis.

Prozessmonitoring mithilfe von NIR-Technik erfordert ein gewisses Maß an Wissen und Erfahrung, denn Kalibrierungen und Messungsvorbereitungen sind essenziell.

4.2.4.5 **Alternative Prozesse**

High-Shear-Mischer Alle Mischvorgänge können auch in High-Shear-Mischern durchgeführt werden, also ruhenden Behältern mit rotierenden Mischwerkzeugen. Dieses wird in der Praxis aber nur in Sonderfällen realisiert, da Handling und Reinigungsaufwand im Vergleich zu den Containermischern ungleich größer sind. Anwendungsfälle hierfür sind sehr stark kohäsive Pulvermischungen, Rohstoffe, die zur Klumpenbildung neigen, oder Pulvermischungen, die anschließend in diesen High-Shear-Mischern weiterverarbeitet werden.

Auf die High-Shear-Mischer wird im Rahmen der Granulation näher eingegangen (s. Abschnitt 4.2.6 „Granulation und Trocknung“).

Rotierende Einbauten Eine Zwischenform der Containermischer und der High-Shear-Mischer sind Containermischer mit rotierenden Einbauten. Sehr häufig werden V-Konusmischer mit „Intensifier Bar“ eingesetzt. Der „Intensifier Bar“

ist eine mit Messern bestückte Welle, die durch die Drehachse von V-Konusmischern geführt ist. Durch den zusätzlichen Energieeintrag wird ganz allgemein die Mischgüte verbessert. Eingesetzt werden diese Einbauten bei stark kohäsiven Stoffen oder bei Rohstoffen, die Klumpen enthalten. Ebenfalls sinnvolle Anwendungsfälle sind Partikelkollektive mit sehr großen Unterschieden in Partikelgröße oder -form. Durch den hohen Energieeintrag dieser rotierenden Einbauten, auch Zerhacker genannt, kann es auch zu einer Partikelgrößenreduzierung kommen.

Neuerdings werden Zerhacker auch bei Containermischern mit mobilen Containern angeboten. Der Zerhacker ist dann im Containerdeckel gelagert und kann auch dort verbleiben. Vorteile sind, dass der Container nicht geöffnet werden muss, um den Zerhacker einzubringen sowie das im Gegensatz zu den stationären Mischern reduzierte Handling der Befüll- und Entleervorgänge. Der Antrieb ist am Mischer und wird über eine Kupplung an den Zerhacker angedockt.

Mischen durch Sieben Häufig wird eine erhöhte Misch- oder auch Verteilwirkung von agglomerierten Stoffen durch Sieben dieser Stoffmischungen erreicht.

4.2.5 Sieb- und Mahlmaschinen

Neben dem Mischen sind auch das Sieben und Zerkleinern wesentliche Grundoperationen im pharmazeutischen Feststoffbetrieb. Rohstoffe werden häufig einer Kontrollsiebung unterzogen, um sicherzustellen, dass keine Fremdstoffe in die Produktion eingeschleust werden. Ebenso häufig agglomerieren Rohstoffe durch die Lagerung. Diese mehr oder weniger stabilen Agglomerate müssen zur Weiterverarbeitung sicher zerstört werden. Leichte Agglomerationserscheinungen können durch die Kontrollsiebung eliminiert werden. Stabile Agglomerate, die auch während der Prozesskette entstehen, müssen durch Zerkleinerung – im pharmazeutischen Sprachgebrauch auch häufig Siebung oder Kalibrierung genannt – zerstört werden.

Die Auswahl des Siebs hängt dabei immer von den zu erfüllenden Aufgaben ab. Der wichtigste zu erzielende Parameter ist die geforderte Partikelgröße. Danach richtet sich die Wahl der Siebmaschenweite und zum Teil auch der Siebmaschine. Für die maximale Korngröße sind die lichten Maschenweiten oder die Stanzöffnungen ausschlaggebend.

Die Siebleistung – also der Durchsatz pro Zeiteinheit – ist nicht allein vom Durchmesser der einzelnen Sieböffnung abhängig, sondern auch vom Verhältnis der offenen Siebfläche zur Gesamtsiebfläche und natürlich in ganz entscheidendem Maß von den Produkteigenschaften, wie Härte, Partikelgröße oder Zähigkeit. Ein weiterer Faktor ist die Relativbewegung zwischen Produkt und Sieb; sie kann durch Siebschwingung oder durch bewegliche Werkzeuge erreicht werden. Grundsätzlich kann zwischen verschiedenen Sieb- und Zerkleinerungsmaschinen unterschieden werden.

4.2.5.1 **Beschreibung**

Kontrollsieb Der Siebkörper besteht aus einem kreisförmigen, planen Drahtgewebe; der Durchsatz wird durch Schwingung des Siebkörpers und Schwerkraft erzielt. Das Produkt kann aus Säcken direkt auf das Siebgewebe geschüttet werden. Kontrollsiebe werden häufig in der Rohstoffeinwaage benutzt, wenn das Produkt in den Wiege-Container gefüllt wird.

Langsam drehendes oder oszillierendes Sieb Der Siebkörper besteht aus einem liegenden zylindrischen Drahtgewebe mit außen liegendem Stützgewebe (Abb. 4.2.15). Das Produkt wird durch den inneren Rotor, der sich langsam dreht oder auch oszilliert, durch das Sieb gedrückt. Durch die langsame Bewegung des Rotors ist der Sieb- oder Mahlvorgang sehr schonend; es wird wenig Temperatur in das Produkt eingebracht. Aufgrund der Produktumlenkung von 90° von vertikalem Produkteintritt zu liegendem Sieb ist das Sieb nicht geeignet für stark kohäsive Produkte.

Konisches Sieb Der Siebkörper ist ein nach oben offener Metallkonus, der mit Bohrungen oder Raspelöffnungen versehen ist (Abb. 4.2.16). Das Produkt wird durch Schwerkraft und durch den schnell drehenden Rotor durch die Sieböffnungen gedrückt. Der Abstand Rotor/Sieb ist dabei möglichst klein zu gestalten; er liegt üblicherweise im Bereich von 1–3 mm.

Zur Erhöhung der Durchsatzleistung kann der Rotor oben in Drehrichtung gekröpft sein, so dass das Produkt nicht durch die Fliehkraft bei der Drehbewegung des Rotors nach außen und damit nach oben gedrückt wird, sondern nach unten durch die Sieböffnungen. Aufgrund des vertikalen Produktflusses können Siebe dieses Typs gut für kohäsive Produkte oder auch für feuchte Produkte nach der Granulierung eingesetzt werden. Der Durchsatz hängt entschei-

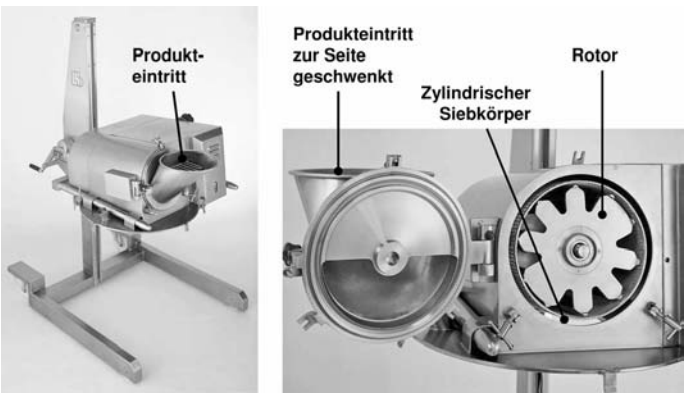


Abb. 4.2.15 Langsam rotierende Siebmaschine zur schonenden Zerkleinerung von Produkten.

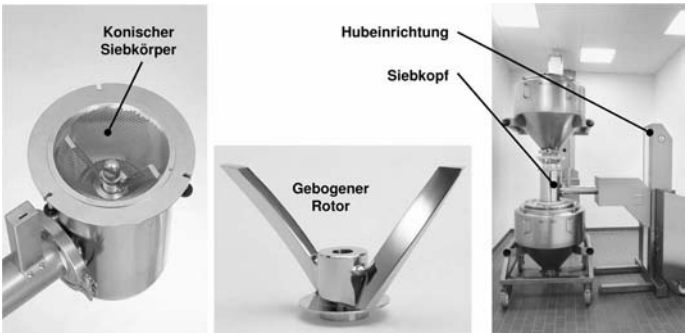


Abb. 4.2.16 Schnell drehendes konisches Sieb zur Nass- und Trockenzerkleinerung.

dend von der Drehzahl des Rotors ab: je höher die Drehzahl desto höher der Durchsatz, allerdings auch die Wärmeentwicklung. Bei einigen Produkten ist es sinnvoll, weniger effektive Rotoren (nicht gekröpft oder aus Rundmaterial) einzusetzen, um die Wärmeentwicklung geringer zu halten. Aus Handlinggründen werden diese Siebe häufig in mobilen Hubeinrichtungen montiert; so sind Andockvorgänge mit verschieden hohen Containern problemlos möglich.

Turbomühle Der Siebkörper ist ein wannenförmiges, gelochtes Blech. Das Produkt wird durch Schlag oder Schnitt so lange zerkleinert, bis es durch das gelochte Blech herausgeschleudert werden kann (Abb. 4.2.17). Der Rotor kann in beide Richtungen auf die Aufnahme gesteckt werden.

Der Rotor kann mit sehr hohen Drehzahlen (bis zu 6000 UpM) betrieben werden. Mit solchen Turbomühlen können echte Zerkleinerungsvorgänge erwirkt werden; daher werden sie auch häufig in der Wirkstoffproduktion zur Mikronisierung eingesetzt. Der Mahlraum solcher Mühlen ist vor Überfüllung zu schützen, daher werden die zu zerkleinernden Produkte häufig mittels Zellradschleusen in den Mahlraum dosiert. Die Steuerung der Zellradschleuse erfolgt dabei über die Motorstromaufnahme: Sinkt der Motorstrom unter einen ein-

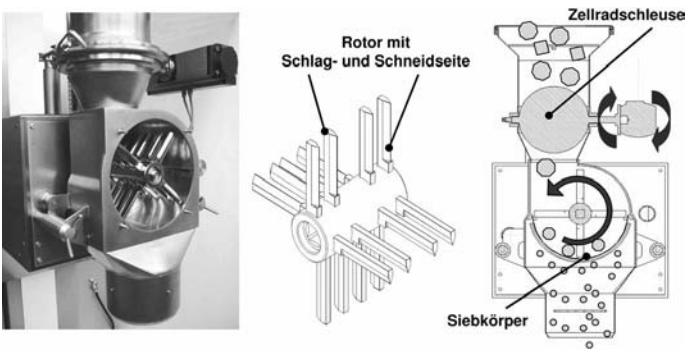


Abb. 4.2.17 Turbomühle zur echten Zerkleinerung von Partikeln.

stellbaren Schwellenwert, wird davon ausgegangen, dass der Mahlraum weitgehend leer ist, und es wird neues Produkt in die Mahlkammer dosiert.

4.2.5.2 **Spezifische pharmazeutische Anforderungen**

Handling Da Sieb- und Zerkleinerungsmaschinen für viele unterschiedliche Produkte eingesetzt werden, ist ein modularer Aufbau wichtig. Siebe und Rotoren müssen schnell und sicher gewechselt werden können. Siebe zählen zu den Verschleißteilen und müssen daher aus sicheren und zugelassenen Materialien und schnell verfügbar sein. Das Handling wird bei allen vorgestellten Sieben und Mühlen deutlich vereinfacht, wenn sie in mobile Hubeinrichtungen montiert sind oder von solchen aufgenommen werden können. Es müssen Voraussetzungen geschaffen werden, um Siebe mit vor- und nachgeschalteten Behältern den Prozessanforderungen entsprechend zu verbinden. Dazu können einfache Silikonmembranen, die nur eine grobe Abdichtung schaffen, bis hin zu Doppelklappensystemen, welche eine sehr staubarme Verbindung gewährleisten, Verwendung finden.

Reinigung Die Reinigung ist ein wesentlicher Bestandteil der pharmazeutischen Fertigung. Bei den Sieben werden prinzipiell die gleichen Anforderungen gestellt wie beim restlichen pharmazeutischen Equipment.

4.2.6
Granulation und Trocknung

Im Allgemeinen ist es notwendig, die Arzneistoffe und notwendigen Hilfsstoffe vor der Tablettierung zu granulieren, d. h. die Pulverteilchen in Granulatkörner zu überführen [4.2.5]. Die hierdurch erreichte Körnung verbessert die Fließfähigkeit der Granulate, um auf der Tablettenpresse eine gleichmäßige Füllung der Matrizen zu erzielen. Ein gleichförmiges Granulat hat somit auch eine gleichförmige Tablette zur Folge. Bei der Granulierung wird die Oberfläche des Ausgangsmaterials verkleinert, wodurch die Adhäsionskräfte der Partikel untereinander ebenfalls vermindert werden. So ist die bessere Fließfähigkeit von Granulaten zu erklären.

Durch die Fixierung der einzelnen Pulverbestandteile in Granulatkörnern werden auch Entmischungen, die durch Lagerung, Transport oder die Vibrationen auf der Tablettenpresse hervorgerufen werden, unterbunden.

Weitere Ziele der Granulatherstellung sind die Verbesserung der plastischen Verformbarkeit, als Grundvoraussetzung der Komprimierung zu Tabletten [4.2.10] und der Veränderung der Eigenschaften: Benetzbarkeit, Porosität, Löslichkeit und Zerfallszeit.

Granulate bilden auch eine eigene – wenn auch nicht sehr gebräuchliche – Arzneiform. Sie werden meist in Wasser gelöst und dann eingenommen, also

steht hier eine schnelle Auflösung im Vordergrund der gewünschten Eigenschaften.

Die Herstellung eines Agglomerats erfolgt in vier Schritten:

1. Mischen der Pulverbestandteile
2. Agglomerieren durch Zugabe der Granulierflüssigkeit
3. Trocknen des Granulats
4. Sieben des agglomerierten Produkts.

4.2.6.1 **High-Shear-Granulation**

Granulate können mit verschiedenen Verfahren hergestellt werden. Häufig werden sie nach den Herstellverfahren klassifiziert (Abb. 4.2.18).

Die gebräuchlichste Granuliertechnik ist die Feuchtgranulierung in High-Shear-Mischern zur Herstellung von Klebstoff- und Krustengranulaten. Auf diese Verfahren und deren apparative Ausrüstungen wird in diesem Kapitel näher eingegangen. Der High-Shear-Granulationsprozess bietet gegenüber anderen Granulationsverfahren einige Vorteile [4.2.11]:

- Kurze Prozesszeiten
- Geringe Mengen an Bindemittel, insbesondere im Vergleich zur Wirbelschichtgranulation
- Granulation von sehr kohäsiven und hydrophoben Stoffen ist möglich
- Hoch verdichtete und abriebfeste Granulate
- Hohe Reproduzierbarkeit mit engem Partikelgrößenspektrum.

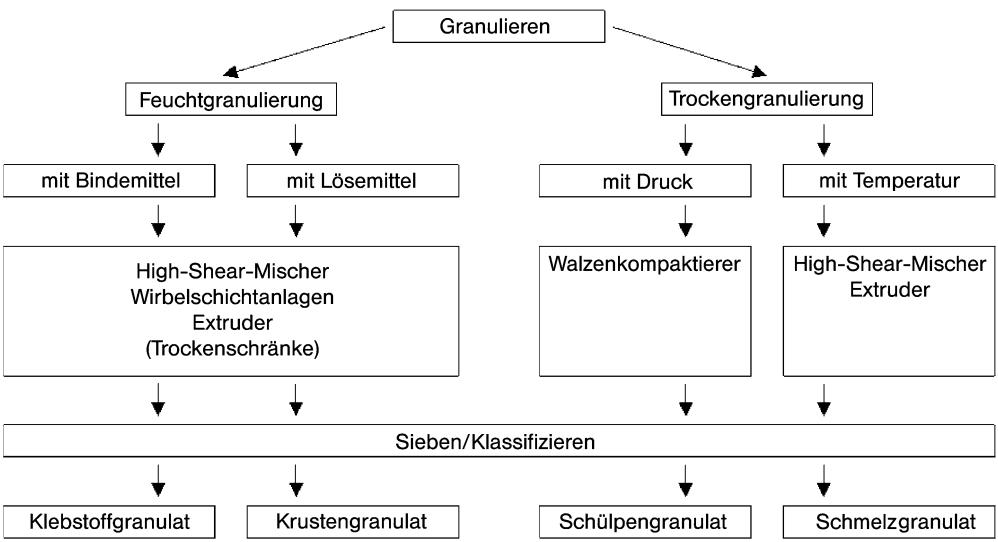


Abb. 4.2.18 Übersicht der wichtigsten Granuliertechniken und -verfahren

In High-Shear-Mischern können auch Schmelzagglomerate – häufig in Form von Pellets – hergestellt werden [4.2.12]. Pellets werden auch oft mithilfe von Extrudern hergestellt. Vorteil hierbei ist die monodisperse Partikelgrößenverteilung, welche darin begründet ist, dass die Extrudate durch eine Matrize gepresst werden und anschließend mithilfe von Sphäronizern gebrochen und gerundet werden.

Nach der Feuchtgranulierung müssen die Granulate wieder getrocknet werden. Technisch werden drei Möglichkeiten der Trocknung angewandt:

- Wirbelschichtanlagen
  große Luftdurchsätze, kurze Trocknungszeiten
- Trockenschränke
  geringe Luftdurchsätze, lange Trocknungszeiten
- High-Shear-Granulator
  Trocknung im Vakuum, kein oder sehr geringer Luftdurchsatz, mittlere Trocknungszeiten.

Um die Flüssigkeit aus den Granulaten zu verdampfen, muss Energie in Form von Wärme aufgewandt werden. Bei Wirbelschichtanlagen und Trockenschränken wird die Trocknungsluft aufgeheizt, bevor sie mit dem Produkt in Berührung kommt.

4.2.6.2 **Trocknung mit Luft**

In der Wirbelschicht strömt die Luft direkt durch das Produkt und wirbelt es auf. Aufgrund der großen Produktoberfläche ist der Wärme- und Stoffübergang sehr gut. In der Anfangsphase der Trocknung, so lange freies Wasser an der Oberfläche der Granulatkörner vorhanden ist, verlässt die Luft feuchtigkeitsgesättigt das Wirbelbett und kühlt sich dabei stark ab. Ist das freie Wasser verdampft, kommen Diffusionseffekte zum Tragen, das Wasser muss aus dem Inneren des Granulatkorns an die Oberfläche diffundieren, damit es von der umgebenden Luft aufgenommen werden kann. Die Diffusion wird von der Größe des Granulatkorns, der Dichte und des Materials des Granulatkorns sowie der Produkt- und Trocknungslufttemperatur beeinflusst. Je nach Material und geforderter Restfeuchte im Granulat dauern Wirbelschichttrocknungen 15–60 Minuten.

In Trockenschränken wird die Luft über das zu trocknende Gut, das in dünnen Schichten auf Trocknungsblechen ausgelegt ist, geleitet. Hier muss das Wasser durch die gesamte Granulatschicht diffundieren, sodass diese Art der Trocknung deutlich länger dauert. Trocknungszeiten im Trockenschrank werden in Tagen gemessen.

4.2.6.3 **Trocknung im Vakuum**

Wird das Granulat im High-Shear-Granulator selbst getrocknet, spricht man von Ein-Topf-Prozessen, weil hier drei Verfahrensschritte, die ansonsten in zwei

Anlagen betrieben werden, in einer Anlage zusammengefasst sind: das Mischen, Granulieren und Trocknen. Ein-Topf-Anlagen sind mit einigen Zusatzoptionen ausgestattete High-Shear-Granulierer. Die Energiequelle für die Flüssigkeitsverdampfung ist hier ein beheizbarer Mantel des Granulationsbehälters, wobei die verdampfende Flüssigkeit durch ein Vakuum abtransportiert wird. Durch das Anlegen des Vakuums wird die Verdampfungstemperatur von Wasser oder Lösemittel gemäß der Dampfdruckkurve herabgesetzt (Abb. 4.2.19), und es wird bei sehr niedrigen Temperaturen getrocknet. Findet die Trocknung z. B. bei 50 mbar absolut statt, so stellt sich bei wässrigen Systemen eine Temperatur von 33 °C ein. Wurde mit Isopropanol granuliert, liegt die entsprechende Gleichgewichtstemperatur bei 23 °C. Während der Trocknung muss die Wärme von der Behälterwand in das Produkt geleitet werden. Da Granulate schlechte Wärmeleiter sind, wird die Wärmeleitung durch vorsichtiges Rühren unterstützt. Um das Granulatkorn nicht zu zerstören, wird der Rührer in Intervallen und mit geringen Drehzahlen betrieben; der Zerhacker bleibt ausgeschaltet. Hier ist die Rührflügel- und Behältergeometrie entscheidend, denn bei geringer Drehzahl soll der Rührer wenig Scherkraft ins Produktbett leiten, aber trotzdem für eine effektive Umwälzung des Produktbetts sorgen und damit die Wärmeleitung von der Behälterwand in das Produkt unterstützen. Dass die Rührintensität einen großen Einfluss auf die Trocknungszeit hat, zeigt die Abb. 4.2.20. Einige Hersteller von Ein-Topf-Granulierern lassen den kompletten Behälter schwingen, um das Produkt schonend zu bewegen.

Bei der reinen Vakuumtrocknung befindet sich nach kurzer Trocknungszeit keine Luft oder kein Inertgas mehr im Behälter. Das Granulat ist dann von der gasförmigen Granulationsflüssigkeit umgeben. Da der Gleichgewichtsprozess der Trocknung aber durch das treibende Konzentrationsgefälle von Gutoberfläche zu umgebendem Gas stark beeinflusst wird, kann die Trocknungsgeschwindigkeit erhöht werden, indem das Konzentrationsgefälle vergrößert wird und Schleppgas durch das Granulatbett geleitet wird. Die Trocknungszeit wird hierdurch um bis

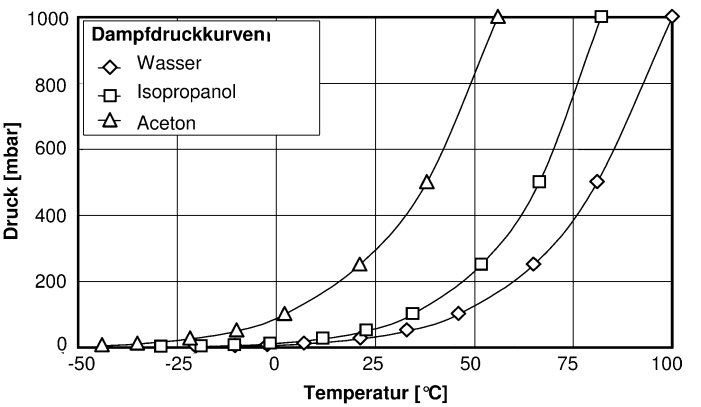


Abb. 4.2.19 Dampfdruckkurven von Wasser, Isopropanol und Aceton.

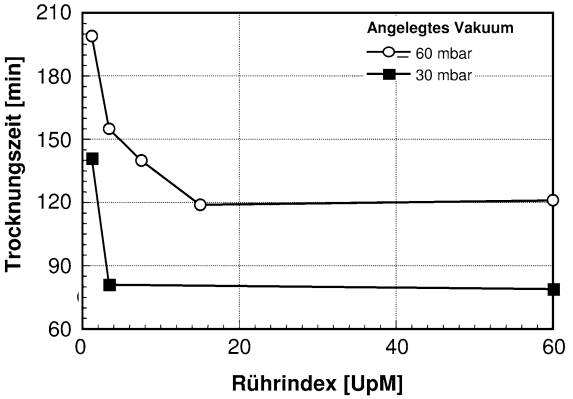


Abb. 4.2.20 Einfluss der Rührintensität, dargestellt als Rührindex=Rührdrehzahl×Rührintervall/Pausenintervall, bei einem Placeboprodukt im 70 L Ein-Topf-Granulierer.

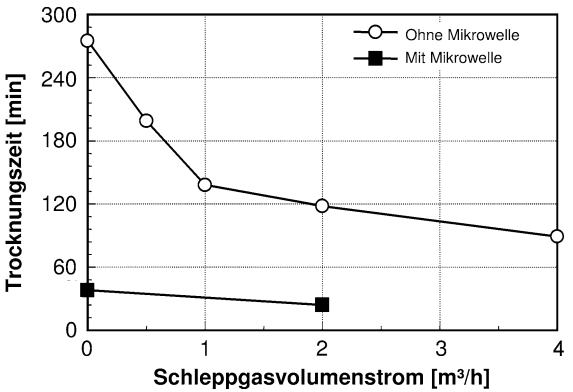


Abb. 4.2.21 Einfluss von Schleppgasstrom und Mikrowelleneinsatz auf die Trocknungszeit im 70 L Ein-Topf-Granulierer bei 60 mbar Behälterdruck.

zu 70% gegenüber der reinen Vakuumtrocknung bei sonst gleichen Prozessbedingungen reduziert (Abb. 4.2.21). Außerdem wird durch den Einsatz von Schleppgas die erreichbare Restfeuchte im Produkt deutlich reduziert.

Die Trocknungszeiten in Ein-Topf-Systemen können weiter deutlich verkürzt werden, wenn Mikrowellenenergie eingesetzt wird. Mikrowellentrocknung basiert auf der Adsorption von Mikrowellenenergie an dielektrische Stoffe. Mikrowellen stellen eine elektromagnetische Energie ähnlich den Radiowellen dar. In der pharmazeutischen Industrie werden – wie auch für den häuslichen Bereich – Mikrowellen mit der Frequenz 2450 MHz eingesetzt. Metall ist ein Reflektor für die Mikrowellenstrahlung, wohingegen Teflon und wasserfreies Quarzglas durchgängig sind und daher als Fenster für die Einleitung der Mikrowellen in den Prozessbehälter Verwendung finden.

Der Energieinhalt der Mikrowellenstrahlung ist im Vergleich zu sichtbarem Licht mehrere Zehnerpotenzen geringer, sodass keine Gefahr besteht, durch die Mikrowellenstrahlung chemische Veränderungen an den Produkten herbeizuführen.

Moleküle von Wasser und den gebräuchlichen Lösungsmitteln weisen Dipole auf, welche durch die Mikrowellen zu Schwingungen angeregt werden, sich erwärmen und verdampfen; sie haben hohe dielektrischen Konstanten, auch Verlustfaktor genannt. Der Verlustfaktor von pharmazeutischen Feststoffen ist dazu im Vergleich vernachlässigbar, mit der Folge, dass die Feststoffe durchgängig für die Mikrowellen sind. Sobald Wasser und Lösemittel verdampft sind, ist der komplette Behälterinhalt mehr oder weniger transparent für die Mikrowellenstrahlung, welche dann durch Behälterwände reflektiert wird. Durch Messung der reflektierten Leistung und gleichzeitigem Herunterregeln der eingestrahlten Leistung kann wirkungsvoll verhindert werden, dass sich das nun trockene Produkt selbst zu stark aufheizt. Natürlich wird als zusätzliche Sicherheit in Ein-Topf-Granulierern auch die Produkttemperatur messtechnisch erfasst. Wie oben beschrieben, trocknen wässrige Systeme bei 33 °C, wenn ein Druck von 50 mbar anliegt. Mit sinkender Restfeuchte steigt die Produkttemperatur, weil einerseits die Mikrowelle sich in Materialien mit geringerem Verlustfaktor einzukoppeln beginnt und andererseits die Dampfdruckbedingung nicht mehr gilt, da adsorptive Bindungsmechanismen und Kapillarkräfte den Dampfdruck der Flüssigkeit herabsetzen und somit bei gleich bleibendem Druck höhere Temperaturen zur Lösemittelverdampfung aufgewendet werden müssen. Mikrowellen werden üblicherweise zwischen 50 und 100 mbar angewandt. Mikrowelleneinsatz bei Drücken von < 30 mbar erhöht das Risiko von Plasmazündung durch elektrische Überschläge stark. Unter Berücksichtigung aller Sicherheitsmaßnahmen ist die Mikrowelle eine perfekt geeignete Energiequelle, um Trocknungsvorgänge stark zu beschleunigen (Abb. 4.2.21). Nur durch den Einsatz von Mikrowellentechnik kann die Trocknungszeit in einem 70 L-Granulierer von 280 min auf 45 min reduziert werden. Der Vorteil besteht darin, dass die Mikrowellenenergie nicht durch Grenzflächen diffundieren muss, sondern direkt in das zu verdampfende Lösemittel einkoppelt. Der Scale-up von Mikrowellentrocknungszeiten kann linear über das Verhältnis Mikrowellenleistung zu Produktmenge erfolgen. Bei der Vakuum- und Vakuumschleppgastrocknung muss die Verdampfungsenergie dem Prozess über die Behälterwand zugeführt werden. Mit größer werdenden Granulierern wird das Verhältnis von Wandfläche zu Produktvolumen immer schlechter, so dass allein aufgrund dieser geometrischen Voraussetzungen die Trocknungszeiten in großen Anlagen mitunter bedeutend länger sind als in kleinen Anlagen (das Verhältnis Wandfläche zu Volumen ist im 1200 L-Behälter um den Faktor 2,5 schlechter als im 70 L-Behälter).

4.2.6.4 **Aspekte der Fluidisation in Wirbelschichten**

Feine Partikel werden fluidisiert, wenn sie durch eine der Schwerkraft entgegen gerichteten Gasströmung in einen flüssigkeitsähnlichen Zustand gelangen. Ab einer bestimmten Gasströmungsgeschwindigkeit werden alle Partikel vom Gasstrom getragen, ohne sie mitzureißen. Die Feststoffpartikel sind vollständig vom Gas umströmt. Sie berühren sich immer nur kurz, da sie ständig in Bewegung sind. In erster Näherung ist der Druckverlust des durchströmenden Gases gleichzusetzen mit der Masse des Wirbelbetts multipliziert mit der Erdbeschleunigung bezogen auf die Anströmfläche. In der Theorie wird von runden monodispersen Partikeln ausgegangen. Es wird zwischen Fließbetten-Partikel, die sich wie schwach bewegte Flüssigkeit verhalten, und Wirbelschichten-Partikel, die sich wie sprudelnde Flüssigkeit verhalten, unterschieden. In der pharmazeutischen Praxis ist das kaum möglich, da die Stoffgemische in Form, Dichte und Partikelgröße so heterogen sind, dass selten homogene Fließ- oder Wirbelbetten erreicht werden können. Mit steigender Gasgeschwindigkeit expandiert das Wirbelbett, wird die Gasgeschwindigkeit weiter gesteigert, werden immer mehr Partikel mitgerissen. Pharmazeutische Wirbelschichten haben in der Regel einen konischen, sich nach oben öffnenden Produktbehälter und darüber hinaus eine Entspannungszone, die ebenfalls konisch nach oben geöffnet ist (Abb. 4.2.22). Dadurch bedingt nimmt die Geschwindigkeit der Gasströmung mit zunehmender Höhe ab. Wird das Produktbett (d) mit 2 m/s Leerrohrgeschwindigkeit angeströmt, kann die Strömungsgeschwindigkeit an der Oberkante des Produktbehälters (D) bei 1 m/s liegen und am Filterdom D_{FD} bei 0,4 m/s. Durch diese immer geringer werdenden Strömungsgeschwindigkeiten wird das Mitreißen von Partikeln wirkungsvoll reduziert.

4.2.6.5 **Der High-Shear-Granulierer**

Aufbau und Funktion Seit Anfang der 1980er Jahre ist die High-Shear-Granulation die am weitesten verbreitete Methode zur Herstellung von Granulaten [4.2.13]. Die meisten High-Shear-Granulatoren bestehen aus einem feststehen-

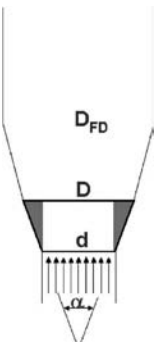


Abb. 4.2.22 Prinzip einer Wirbelschicht.

den Granulationsbehälter, einem dreiflügligen Rührer und einem Zerhacker. Die Form des Granulationsbehälters ist zylindrisch oder nach oben konisch verjüngt. Der Granulierbehälter kann optional doppelwandig zur Beheizung ausgeführt werden. Es wird zwischen Horizontal- und Vertikalgranulatoren unterschieden, wobei die Orientierung der Rührwelle für die Unterscheidung ausschlaggebend ist. Bei den vertikalen High-Shear-Granulierern kann wiederum zwischen Top-Drive und Bottom-Drive unterschieden werden; hier ist die Lagerung der Rührwelle für die Unterscheidung maßgeblich. Bei den Top-Drive-Maschinen wird üblicherweise nicht nur die Rührwelle im Deckel gelagert, sondern es werden alle Einbauten – auch der Zerhacker – durch den Deckel geführt. Bottom-Drive-Maschinen haben in der Regel einen seitlich im Behälter gelagerten Zerhacker. Der Produktaustrag kann durch Fliehkraft seitlich oder durch Schwerkraft nach unten erfolgen (Abb. 4.2.23). Die Baugrößen variieren von kleinen Laborgeräten bis zu 2000 L-Produktionsmaschinen.

Die Funktion des Rührers besteht darin, die Rohstoffe zu durchmischen und während der Flüssigkeitszugabe, die Flüssigkeit zu verteilen und die Scherwirkung in das Produkt zu bringen. Die Drehzahlen des Rührers variieren dabei natürlich in Abhängigkeit der Behältergröße bzw. des Behälterdurchmessers. Als Auslegungsgröße wird eine Umfangsgeschwindigkeit der äußersten Rühr-

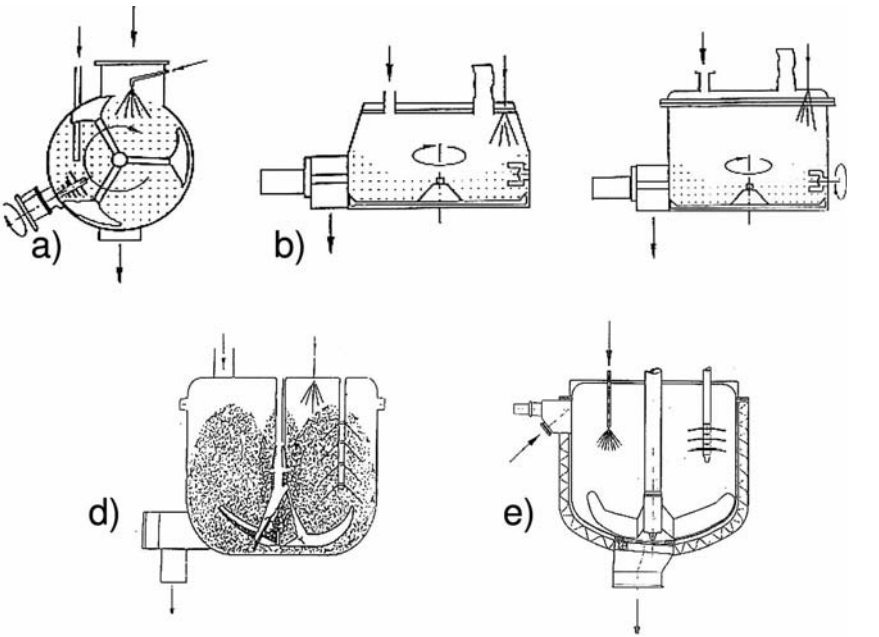


Abb. 4.2.23 Bauformen verschiedener High-Shear-Granulierer:
a) horizontaler Granulierer, b) konischer Vertikalgranulierer,
c) zylindrischer Vertikalgranulierer, d) Top-Drive-Granulierer mit Seitenaustrag, e) Top-Drive-Granulierer mit Schwerkraftaustrag.

flügelspitze von etwa 10 m/s gewählt. Der Zerhacker hat die Aufgabe grobe Agglomerate zu zerschlagen und die Granulierflüssigkeit im Produkt zu verteilen; deshalb ist der Zerhacker am besten – in Rührerdrehrichtung gesehen – hinter der Granulierdüse anzuordnen. Übliche Drehzahlen des Zerhackers liegen bei 750–3000 UpM.

Bei Bottom-Drive-Anlagen kann durch eine Befüllöffnung im Deckel einfach mittels Schwerkraft direkt aus Containern in den Granulierbehälter hineingefüllt werden. Top-Drive-Anlagen haben in der Regel ein feststehendes Kopfteil, in dem sich die Antriebe und die Messtechnik befinden. Geöffnet werden sie, indem der Behälter abgesenkt wird. Die Befüllung erfolgt mittels Schwerkraft durch Öffnungen im Deckel oder aber durch Vakuumeinsaugung. Wird das Produkt durch Vakuum eingesaugt, ist eine komplett geschlossene Befüllung möglich, der Rohstoffcontainer kann auf der gleichen Ebene bewegt werden, auf der der Granulierer steht und muss nicht angehoben oder von einem Stockwerk höher durch die Decke entleert werden.

Nach der Befüllung schließt sich eine kurze Trockenmischphase im Bereich von 3–5 min an. Rührer und Zerhacker laufen mit hohen Umdrehungsgeschwindigkeiten. Beendet wird diese Phase über die Mischzeit.

Daran schließt sich die Granulationsphase mit Zugabe von Granulationsflüssigkeit an. Rührer und Zerhacker laufen mit geringen Umdrehungsge-

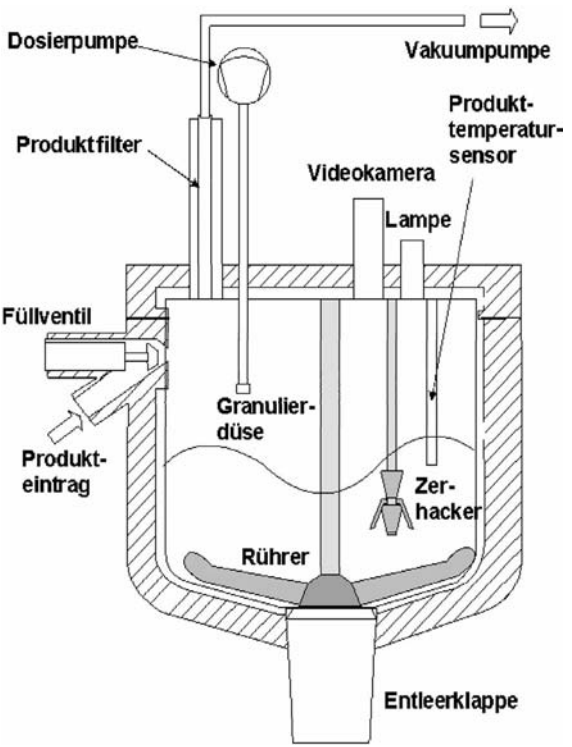


Abb. 4.2.24 GMA-Prinzip.

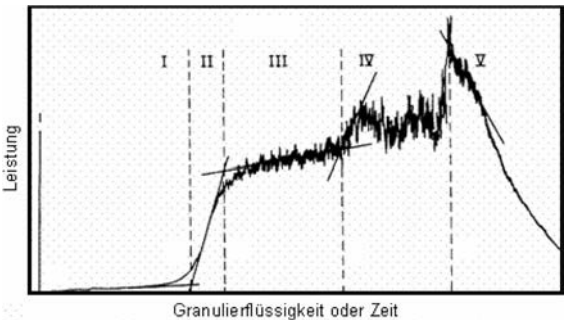


Abb. 4.2.25 Leistungsaufnahme eines High-Shear-Granulierers in Abhängigkeit der zugegebenen Flüssigkeitsmenge (nach Leuenberger 1982) [4.2.15].

schwindigkeiten. Zerstäubung und Dosierrate der Granulationsflüssigkeit beeinflussen die Granulatbildung [4.2.14] und sollten somit als prozesskritische Parameter betrachtet werden. Die Granulation wird beendet, sobald die komplette Granulationsflüssigkeit zugegeben ist. Es folgt eine Hackgranulierphase mit hoher Umdrehungsgeschwindigkeit von Rührer und Zerhacker. In besser ausgestatteten Geräten können Granulation und Nachgranulation auch mittels der aufgenommenen Rührleistung beendet werden. Das ist möglich, da die Leistungsaufnahme eine typische Funktion der zugegebenen Flüssigkeitsmenge ist (Abb. 4.2.25) und in fünf Phasen verläuft. In Phase I wird das Material benetzt, in Phase II findet die Granulatbildung statt. In Phase III werden interpartikuläre Lücken mit Flüssigkeit gefüllt und ein unkontrolliertes Agglomeratwachstum startet. In Phase IV erfolgt die Flüssigkeitssättigung des Materials, um in Phase V zu einer Suspension überzugehen.

Der übliche Granulierprozess wird also in Phase II oder III, welche durch einen deutlichen Anstieg der Leistungsaufnahme gekennzeichnet sind, beendet. Es sei am Rande angemerkt, dass sich jedes Produkt durch eine andere Leistungsaufnahmekurve auszeichnet. Die Prinzipien sind aber immer gleich. Der stärkste Leistungsanstieg ist jeweils in Phase II oder III zu verzeichnen, sodass die leistungsgesteuerte Granulation ein geeignetes Mittel zur Granulationsendpunktbestimmung ist. Es kann die elektrische Motorleistung des Rührmotors gemessen werden. Diese Messung ist aber relativ ungenau, weil Getriebe und Lagerverluste, die auch von der Betriebstemperatur abhängen, die Leistungsmessung beeinflussen. Besser ist es, das Drehmoment direkt an der Rührwelle abzugreifen, was mittels Drehmomentmessdose oder Kraftaufnehmer möglich ist (Abb. 4.2.26), so sind keine Verfälschungen durch Temperatur- und Getriebeeinflüsse zu erwarten.

Der Granulationsprozess wird abgeschlossen, indem das feuchte Granulat aus dem Behälter entleert und mit geeigneten Methoden wie Trockenofen, Wirbelschicht (Abb. 4.2.27) getrocknet und gesiebt wird.

Zur optionalen Ausstattung von High-Shear-Granulierern zählen eine Prozessbeobachtung mittels Videokamera, Produkttemperaturmessung, Vakuumeinsaugung für das Produkt sowie Granulierdüse mit Dosierpumpe (Abb. 4.2.24).

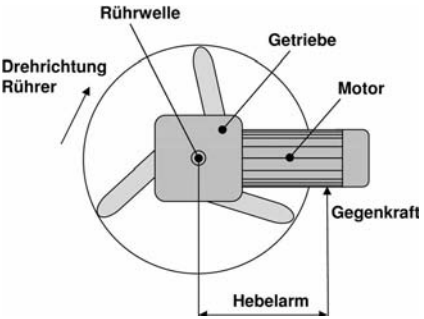


Abb. 4.2.26 Leistungsaufnahme durch Kraftmessung: Motor und Getriebe sind drehbar auf der Motorwelle gelagert. Durch Kraftmessung der Gegenkraft kann die Rührleistung berechnet werden: Rührleistung = Hebelarm × Gegenkraft × Drehzahl.

Abb. 4.2.27 Klassische Granulation, bestehend aus High-Shear-Granulator (rechts) und Wirbelschichttrocknung (links).

Sicherheit Rührer und Zerhacker stellen gefahrbringende Antriebe dar. Während des Betriebs, des Beschickens und Entleerens muss sichergestellt werden, dass die Bediener nicht in die Antriebe hineingreifen können oder dass diese still stehen. Bei Top-Drive-Anlagen muss sich der Rührflügel beim Schließen des Behälters drehen, um sich in das Produktbett „hineinzugraben" und kein Produkt zwischen Rührer und Boden zu verdichten. Aus Sicherheitsgründen muss die Drehgeschwindigkeit hierbei sehr langsam gehalten werden.

Wird mit organischen Lösemitteln granuliert, werden die Anlagen in der Regel mit Stickstoff inertisiert, bevor ein Antrieb zugeschaltet werden kann. Die Inertisierung erfolgt durch dreimaliges Vakuumziehen und anschließendes Fluten des Behälters mit Stickstoff. Danach liegt der Sauerstoffgehalt deutlich unter 1% und es besteht keine Explosionsgefahr mehr.

4.2.6.6 **Wirbelschichttrockner**

Die bevorzugte und auch am weitaus häufigsten angewandte Trocknungsmethode nach einer High-Shear-Granulation ist die Wirbelschichttrocknung. Häufig stehen High-Shear-Granulator und Wirbelschichttrockner direkt nebeneinander (Abb. 4.2.27).

Der Aufbau typischer pharmazeutischer Wirbelschichtanlagen (Abb. 4.2.28) beginnt mit einem Anströmbehälter: Hier wird die Zuluft, die von hinten zugeführt wird, umgelenkt, um den Produktbehälter anzuströmen. Der sich nach oben konisch öffnende Produktbehälter hat unten den sog. Anströmboden. Aufgabe dieses Anströmbodens ist es, die Zuluft gleichmäßig über die Bodenfläche zu verteilen, damit ein homogenes Wirbelbett im Produktbehälter entstehen kann. Anströmböden haben eine offene Fläche von 2–30%; je größer die freie Fläche desto geringer ist der Druckverlust des Anströmbodens, aber auch die Verteilung der Luft wird dadurch schlechter und es muss bei großen offenen Flächen mit Luftleitblechen im Anströmtopf die gleichmäßige Luftverteilung unterstützt werden. Außerdem sollte der Anströmboden durchrieselsicher sein, d. h. die Öffnungen im Anströmboden sollten so klein sein, dass das Produkt im Behälter verbleibt und bei durchzuführenden Handlingschritten nicht herausrieselt. Bei reinen Wirbelschichttrocknern wird in der Regel ein Drahtgewebe mit 50–200 µm lichter Maschenweite eingesetzt. Der Produktbehälter sollte mit mindestens 30% und maximal 90% seines Volumens gefüllt sein.

Über dem Produktbehälter ist üblicherweise ein wiederum konisch nach oben geöffneter Entspannungsbehälter angeordnet. In diesem kann ein Vakuumfüllventil untergebracht sein. Bei Top-Spray-Wirbelschichtgranulierern sind auch die Granulierdüsen im Entspannungsbehälter angeordnet. Aufgrund der koni-

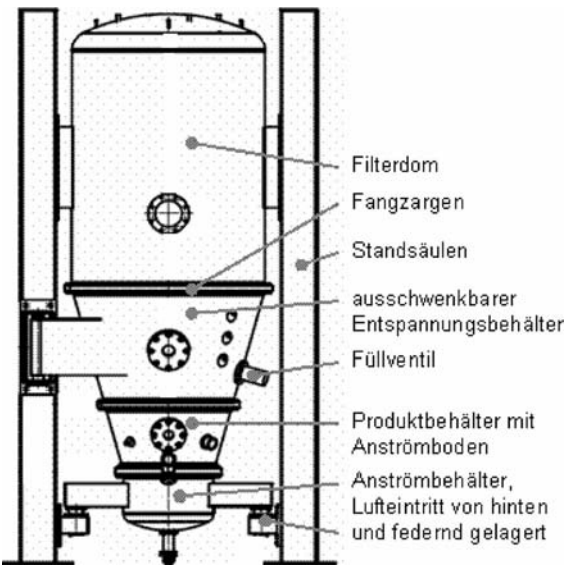


Abb. 4.2.28 Typischer Aufbau einer Wirbelschichtanlage.

schen Form verliert die Luft in dieser Zone an Geschwindigkeit und aus dem Produktbett mitgerissene Partikel fallen zurück. Zur Reinigung und zum Rüsten kann die Entspannungszone, die an einem Scharnier aufgehängt ist, aus der Anlage herausgeschwenkt werden.

Um das Zurückhalten aller Partikel sicherzustellen, werden im nachfolgenden Anlagenteil, dem Filterdom, Filter in Form von Säcken oder Patronen eingesetzt, um die austretende Luft zu reinigen. Insbesondere die feinsten Partikel, die häufig den Wirkstoff repräsentieren, werden mitgerissen und müssen zuverlässig aus der Luft gefiltert werden, bevor sie die Wirbelschicht verlässt. Dazu werden üblicherweise Kunststoffgewebe mit einer Maschenweite von 10–50 µm eingesetzt.

Die Filter müssen während des Prozesses abgereinigt werden, um die abgeschiedenen Partikel wieder dem Prozess zuzuführen. Dazu sind verschiedenste Variationen verfügbar. Hier soll nur auf die wichtigsten Möglichkeiten eingegangen werden: In der einfachsten Version werden alle Filtersäcke durch gleichzeitiges Rütteln abgereinigt; dazu muss der Luftstrom unterbrochen werden, um den abgereinigten Partikeln zu erlauben wieder in das Produktbett zu fallen. Nachteilig daran ist, dass das Wirbelbett zusammenbricht, wenn die Luft abgeschaltet wird. Bei einfachen Trocknungsaufgaben können diese Prozessunterbrechungen oftmals akzeptiert werden, bei Granulierprozessen hingegen nicht. In einer verbesserten Version werden zwei Filtersäcke im Filterdom angeordnet. Bei der Abreinigung wird ein Ventil zwischen einem der Filtersäcke und dem Abluftventilator geschlossen, sodass die Luft nur noch durch den offenen Filtersack strömt. Der geschlossene Filtersack kann dann abgerüttelt werden. Werden Filterpatronen verwendet, kommen meist vier oder mehr Patronen zum Einsatz, hier erfolgt die Abreinigung üblicherweise durch einen Druckluftstoß, der der Wirbelluftrichtung entgegengesetzt ist. Die Filterpatronen müssen daher nicht mehr mittels Ventilen aus dem Prozessluftstrom abgekoppelt werden. Zur Reinigung müssen Gewebefilter im Allgemeinen entnommen werden. Die Filter werden dazu in der Regel abgesenkt, um vom Reinigungspersonal ohne Zuhilfenahme von Leitern oder Podesten entnommen werden zu können (Abb. 4.2.29).

Abb. 4.2.29 Filterpatronen eines Wirbelschichttrockners.

Lufttechnik Reine Wirbelschichttrockner stellen an die Luftaufbereitung geringere Ansprüche als Wirbelschichtgranulierer. Zuluft wird von draußen angesaugt aufgeheizt und gefiltert, bevor sie zum Prozess geführt wird (Abb. 4.2.30). Wie bei den Coatinganlagen beschrieben (s. Kap. 4.2.7) kann die Zulufteinheit ebenso mit zusätzlichen Filtern, Vorheizung und Entfeuchtung sowie Befeuchtung ausgestattet werden.

Die Abluftanlage besteht üblicherweise aus Filtereinheit und Abluftventilator. Das Abluftfilter kann als abreinigbares Filter oder als reines Sicherheitsfilter ausgeführt werden. Zur Trocknung nach der Anlagenreinigung kann es sinnvoll sein, das Abluftfilter zu umgehen oder andere Sicherungsmaßnahmen zu ergreifen, damit die Filterelemente nicht durch kondensierendes Wasser zerstört werden (s. Kap. 4.2.7).

Wirbelschichtanlagen haben einen Ventilator, der die Prozessluft durch die gesamte Anlage zieht, sodass der Wirbelschichtprozess im Unterdruck stattfindet. Das erhöht die Bedienersicherheit, weil während des Betriebs kein Staub aus der Anlage treten kann. Allerdings sollten sowohl die Wirbelschichtanlage selbst als auch die Abluftanlage luftdicht ausgeführt sein, um keine Leckluft zu ziehen.

Handling Bei kombinierten High-Shear-Granulierern und Wirbelschichttrocknern erfolgt der Transfer des feuchten Granulats vom High-Shear-Granulierer zur Wirbelschichtanlage üblicherweise durch pneumatische Förderung. Die Förderluft wird dabei vom Abluftventilator der Wirbelschichtanlage bereitgestellt. Das aus dem High-Shear-Granulierer austretende Granulat wird grob gesiebt, bevor es pneumatisch zu Wirbelschicht transportiert wird. Durch die Siebung werden große Agglomerate zerstört und das feuchte Produkt wird auf-

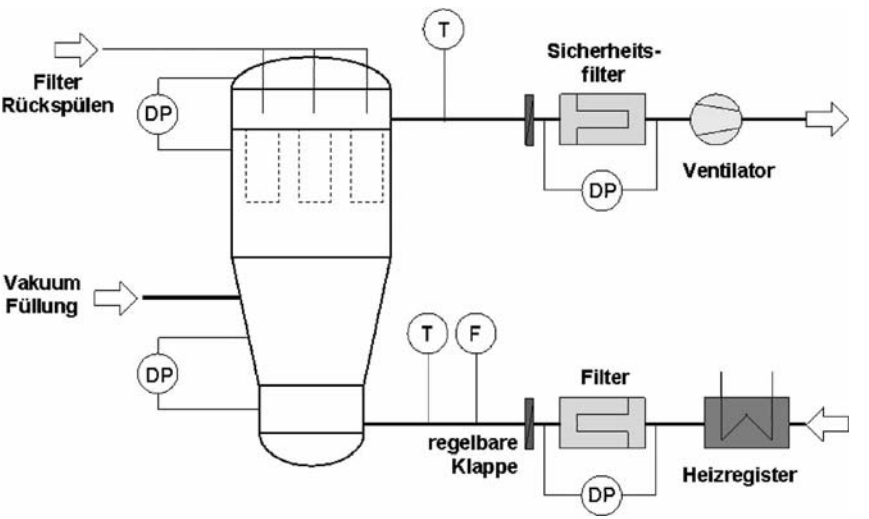


Abb. 4.2.30 Vereinfachtes Verfahrensfließbild eines Wirbelschichttrockners.

gelockert, damit die Luft es besser transportieren kann. Für den Transport des feuchten Granulats sind hohe Luftgeschwindigkeiten erforderlich, sodass der Querschnitt der Transportleitung nicht zu groß gewählt werden sollte. Weiterhin sollte auch während des Befüllvorgangs der Wirbelschicht ein Teil der Luft durch den Anströmboden das bereits im Produktbehälter befindliche Produkt fluidisieren. Die Verteilung der Luftströme – durch die Wirbelschicht und zum pneumatischen Transport – wird durch eine regelbare Klappe in der Zuluft realisiert (Abb. 4.2.30).

Nach dem Trocknungsprozess muss das Produkt entnommen werden. Dazu sind drei verbreitete Methoden im Markt zu finden:

- Der Produktbehälter wird mittels eines geeigneten Wagens aus der Anlage herausgefahren und mit einem konischen Deckel verschlossen. Dann werden Produktbehälter und Deckel durch eine Hubvorrichtung aufgenommen, angehoben, um 180° gedreht und nach dem Öffnen einer Klappe in einen Container entleert. Idealerweise wird das Produkt dabei noch gesiebt, um die geforderte Partikelgröße sicherzustellen. In einigen Fällen wird der Produktbehälter auch unter den High-Shear-Granulator geschoben, um den Granulator direkt in den Produktbehälter – ohne Vakuumtransport – zu entleeren.
- Eine andere Möglichkeit des Produktaustrags besteht darin, das Produkt aus dem geschlossenen Produktbehälter direkt oberhalb des Anströmbodens durch Vakuumförderung auszutragen. Der Austrag wird durch leichte Fluidisierung des Granulats unterstützt. Oftmals werden bei dieser Variante Anströmböden eingesetzt, die dem Granulat einen Drall geben. Durch die Zentrifugalkraft wird das Granulat nach außen getragen und unterstützt den Vakuumaustrag.
- Eine extrem schnelle und geschlossene Methode der Entleerung besteht darin, den Anströmboden – einer Klappe gleich – zu drehen. Das Produkt fällt dann in den Anströmbehälter, der unten konisch ausgeführt und mit einer Entleerklappe versehen ist. Diese Variante benötigt naturgemäß eine große Bauhöhe und die Entleerung erfolgt üblicherweise in Container, die ein Stockwerk tiefer stehen.

Sicherheit Bei der Verarbeitung brennbarer Stoffe (Trocknung oder Granulation unter Anwesenheit von Lösemittel und/oder brennbaren Stäuben) kann es zu exothermen Reaktionen mit dem Luftsauerstoff kommen. Es besteht also Explosionsgefahr. Die Voraussetzungen für eine Explosion sind gegeben, wenn Luftsauerstoff und brennbares Material etwa im stöchiometrischen Verhältnis vorliegen und eine Zündquelle vorhanden ist. Zündquellen können sein: heiße Oberflächen, Funken, elektrische Betriebmittel und statische Elektrizität. Bis auf die statische Elektrizität können alle Zündquellen durch entsprechende Maßnahmen vermieden werden. Aufgrund der naturgemäß hohen Staubkonzentration sowie der Reibungs- und Bewegungsvorgänge von Staubpartikeln in Wirbelschichten, besteht immer die Gefahr, dass sich Stäube elektrostatisch aufladen. Diese elektrostatische Aufladung kann sich unkontrolliert durch Überschläge (Funken) entladen. Bei allen Wirbelschichtanlagen müssen also Maß-

nahmen ergriffen werden, um mit den potenziellen Explosionen sicher umzugehen.

Eine Maßnahme ist die Inertisierung; hier wird die Luft durch ein inertes Gas – meist Stickstoff – ersetzt. Das Inertgas muss bei Produktionsanlagen im Kreislauf geführt werden und die Lösemittelanteile müssen herauskondensiert werden. Die Anforderungen an das Anlagendesign sind sehr hoch, genauso wie die Betriebskosten.

Explosionen pharmazeutischer Stoffe haben einen maximalen Druckanstieg um den Faktor 10 zur Folge. Wird die gesamte Wirbelschichtanlage so ausgelegt, dass sie Explosionen unbeschadet übersteht, wird von explosionsdruckstoßfester Bauweise gesprochen. Dabei werden die Anlagen auf 10 bar oder auch 12 bar ausgelegt und überprüft. Vor- und nachgeschaltete Komponenten wie Zuluft- und Abluftaufbereitung werden üblicherweise nicht druckstoßfest ausgeführt, sie müssen von der Wirbelschicht im Falle einer Explosion isoliert werden. Geeignete Einrichtungen hierfür sind Ventex-Ventile oder Schnellschlussschieber (Abb. 4.2.31). Dieser Explosionsschutz eignet sich hervorragend, wenn in der Wirbelschicht toxische Stoffe verarbeitet werden, weil sie auch im Falle einer Explosion nicht aus der Anlage austreten.

Nicht für toxische Stoffe geeignet sind Anlagen mit einer Explosionsentlastung. Hier wird die gesamte Wirbelschicht in der Regel 2 bar druckstoßfest ausgeführt. Im Falle einer Explosion öffnen sich Entlastungsklappen oder Berstscheiben, die im Normalbetrieb geschlossen sind, und stellen sicher, dass die Anlage die Explosion unbeschadet übersteht. Mit der Explosion gelangt das Produkt aus der Wirbelschicht in die Umgebung. Auch bei Anlagen mit Explosi-

Abb. 4.2.31 Im Normalbetrieb strömt das Medium durch das Ventil. Der bewegliche innere Schließkörper wird durch zwei Federn in Mittelstellung gehalten. Im Explosionsfall schließt das Ventil automatisch durch kinetische Energie der Druckwelle. Eine mechanische Verriegelung hält das Ventil in luftdichter Stellung „zu“ und wirkt als Flammsperre.

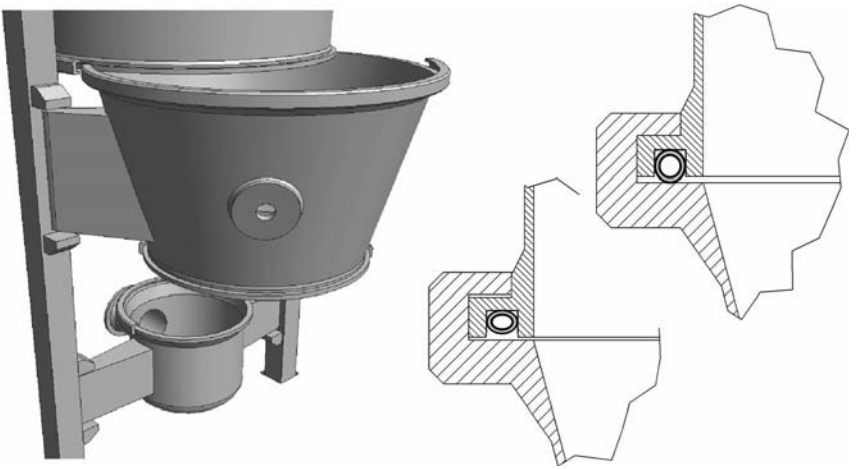


Abb. 4.2.32 Fangzargen in druckstoßfesten Wirbelschichtanlagen

onsentlastungsöffnungen müssen geeignete Armaturen Zu- und Abluftsysteme isolieren.

Geeignete Maßnahmen müssen für die ausfahrbaren Produkt- und Entspannungsbehälter getroffen werden. Im Fall einer Explosion treten enorme Kräfte auf, welche die Behälter auseinander drücken. Bei einer Anlage mit 2 m Durchmesser wirken auf die Trennstelle von Entspannungsbehälter zu Filterdom Kräfte, die der Gewichtskraft von 300 Tonnen entsprechen. Kräfte in dieser Größenordnung können nicht mehr durch einfaches Zusammendrücken sicher gehalten werden. Druckstoßfeste Anlagen sind daher mit sog. Fangzargen an Produkt- und Entspannungsbehälter ausgestattet. Aufblasbare Dichtungen in den Fangzargen sorgen dafür, dass die Behälter dicht schließen und die Fangzargen ordnungsgemäß aufeinander gedrückt werden (Abb. 4.2.32).

4.2.6.7 **Der Trockenschrank**

Heute nicht mehr gebräuchlich, aber immer noch im Einsatz zur Trocknung von Granulaten sind Trockenschränke. Dabei wird das Granulat in dünnen Schichten auf Bleche, den Horden, verteilt. Die Horden werden in fahrbare Rahmengestelle geschoben, und das ganze Gestell wird in den Trockenschrank, auch Hordentrockner genannt, geschoben (Abb. 4.2.33).

Die aufgeheizte Luft im Hordentrockner wird durch einen Ventilator umgewälzt, sodass sie möglichst gleichmäßig über alle Bleche strömt. Über Klappensysteme wird ein Teil der umgewälzten Luft gegen Frischluft ausgetauscht.

Hordentrockner werden heute nur noch sehr selten eingesetzt, da sie aufgrund der schlechten Wärme- und Stoffübertragung zu sehr langen Trocknungszeiten führen. Sie werden mit hohen Temperaturen betrieben, was eine gewisse Temperaturbeständigkeit der Granulate voraussetzt. Die Befüllung und

Abb. 4.2.33 Hordentrockner mit eingeschobenen Hordenblechen.

Entleerung der Horden erfolgt manuell und ist sehr arbeitsintensiv. Während dieser Handlingschritte kommt das Bedienpersonal mit dem offenen Produkt in Berührung – ein weiterer Grund, der gegen den Einsatz von Trockenschränken spricht.

4.2.6.8 **Der Ein-Topf-Granulierer**

Ein-Topf-Granulierer bieten eine Menge Vorteile. Durch das Zusammenfassen von Granulation und Trocknung in einer Maschine ist der Bedarf an Investment, GMP-gerechtem Produktionsraum und Technikraum geringer als bei Vergleichsverfahren. Die Zahl der Handlingschritte wird reduziert, was sich positiv auf Gesamtproduktionszeit und Ausbeute auswirkt. Als die ersten Ein-Topf-Anlagen Mitte der 1980er Jahre auf den Markt kamen, herrschte eine große Euphorie und es wurde vorhergesagt, dass Ein-Topf-Anlagen die klassische Granulation bald verdrängen würden. Konservatives Denken in der pharmazeutischen Industrie und die Schwierigkeiten, zugelassene Produkte auf andere Herstellungsverfahren umzuregistrieren standen dem Durchbruch der Ein-Topf-Technologie entgegen. In der Zwischenzeit haben sich Ein-Topf-Anlagen in drei Anwendungsgebieten etabliert.

- Bei Granulationsprozessen hoch toxischer Substanzen bietet die Ein-Topf-Granulation den Vorteil, dass Produkttransferschritte minimiert werden und keine großen Luftmengen auf- und nachbereitet werden müssen. Vom Befüllvorgang an ist das Produkt in einem vollkommen geschlossenen Prozess. Nach der Entleerung kann direkt der vollautomatische Reinigungsprozess gestartet

werden. So ist sichergestellt, dass das Bedienpersonal zu keiner Zeit kontaminiert wird.

- Granulationsprozesse mit Lösemitteln sind auf Ein-Topf-Anlagen vorteilhaft, weil Explosionsschutzmaßnahmen einfacher als an Wirbelschichten durchzuführen sind. Nach neueren Emissionsschutzgesetzen dürfen die eingesetzten Lösemittel nicht mehr in die Umgebung geleitet werden. Eine Lösungsmittelrückgewinnung aus der Wirbelschichtabluft (große Luftmenge, geringe Lösemittelkonzentration) ist technisch sehr aufwändig und damit kostenintensiv. Die Lösemittelrückgewinnung der aus dem Abgas eines Ein-Topf-Granulierers (kleine Luftmenge, hohe Lösemittelkonzentration) ist dagegen sehr einfach durch Kondensation zu lösen.
- Brausegranulationsprozesse werden zunehmend auf Ein-Topf-Granulierern realisiert. Wenn sie alkoholisch granuliert werden, gelten die oben getroffenen Aussagen. Häufig werden Brausegranulate aber wässrig granuliert. Mit der Wasserzugabe startet die Brausereaktion und in einer Kettenreaktion entstehen Wasser und Kohlendioxid. Der kritische Punkt besteht darin, die Reaktion zur geeigneten Zeit zu unterbrechen. Im Ein-Topf-Granulierer kann das sehr einfach und schnell durch Einschalten der Vakuumtrocknung mit Zuschalten der Mikrowellentrocknung oder Schleppgastrocknung erreicht werden [4.2.16].

Aufbau und Funktion Der Aufbau der Ein-Topf-Granulatoren ist mit den High-Shear-Granulatoren in Bezug auf die Granuliertechnik identisch. Zusätzlich

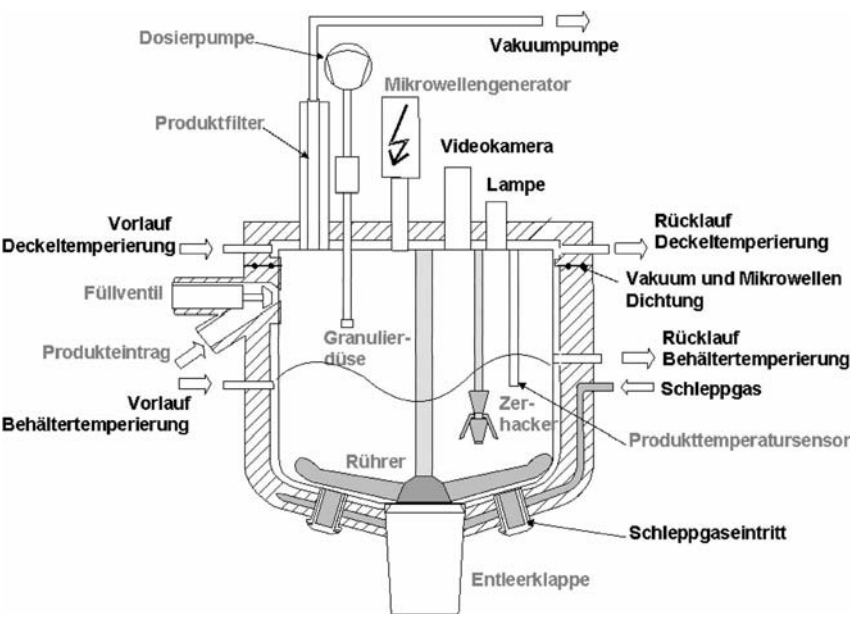


Abb. 4.2.34 Schematische Darstellung eines Ein-Topf-Granulierers mit Mikrowellen-, Schleppgas- und Vakuumtrocknung.

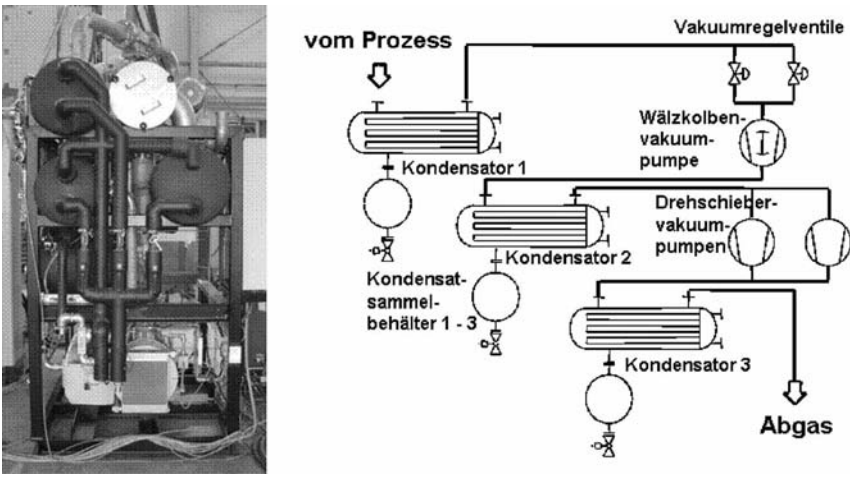


Abb. 4.2.35 Links: Vakuumstation und Lösemittelrückgewinnung für einen 600 L-Ein-Topf-Granulierer; rechts: schematische Darstellung einer Vakuumstation mit Lösemittelrückgewinnung.

kommen hinzu: beheizbarer Behältermantel, um die Trocknungsenergie bereitzustellen, Vakuumpumpenstation, Schleppgaseinleitung und Mikrowellensystem (Abb. 4.2.34).

Zur Erzeugung des Trocknungsvakuums werden mehrstufige Pumpenstationen eingesetzt (Abb. 4.2.35). Kondensatoren vor den Vakuumpumpen unterstützen die Pumpen in ihrer Leistung, denn der hier kondensierte Dampf muss nicht mehr durch die Pumpe gefördert werden. Der letzte druckseitige Kondensator (bevor das Abgas in die Umgebung geleitet wird) dient hauptsächlich der Einhaltung von Grenzwerten; hier fällt bei organischen Prozessen das meiste Kondensat an.

Das Schleppgas wird von unten in das Produktbett eingeleitet. Es tritt durch ein feinmaschiges Drahtgewebe mit 5–10 µm lichter Maschenweite in das Produktbett ein. Aus Reinigungsgründen ist das Drahtgewebe nicht direkt in den Behälterboden geschweißt, sondern befindet sich in herausnehmbaren – sinnvollerweise nach außen – Patronen [4.2.22] (Abb. 4.2.36). Ist die Anlage mit vollautomatischer Reinigung ausgestattet, sollte dieses Drahtgewebe mit dem Reinigungsmedium durchspült werden. Im Vergleich zu den Luftmengen in einer Wirbelschichtanlage sind die hier benötigten Schleppgasmengen um den Faktor 1000 geringer, sodass kleine Einströmöffnungen ausreichen (Abb. 4.2.36, links).

Analog zu Wirbelschichtanlagen müssen auch Ein-Topf-Granulierer mit Produktfiltern ausgerüstet sein, um das Produkt im Prozessraum zurückzuhalten (Abb. 4.2.37). Als Filtermaterial wird hier Edelstahldrahtgewebe mit Maschenweiten wie bei den Schleppgaspatronen eingesetzt. Da die Anlagen meist mit Cleaning-in-Place-Systemen ausgerüstet sind, werden die Filter mit speziellen

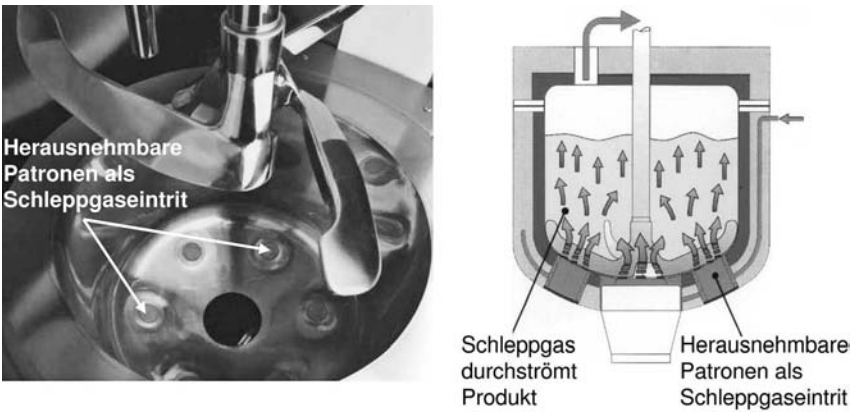


Abb. 4.2.36 Schleppgaseinleitung in Ein-Topf-Granulierer mittels zur Reinigung herausnehmbaren Patronen.

Abb. 4.2.37 Links: Blick in einen Top-Drive-Ein-Topf-Granulierer; Mitte: Blick auf den Edelstahl-Produktfilter; rechts: Produktfilter in Reinigungsposition, Waschdüse im Vordergrund ausgefahren.

rotierenden Reinigungsdüsen abgereinigt. Während des Produktionsprozesses werden die Filter mit Luft oder Stickstoff durch Druckimpuls abgereinigt.

Sicherheit Allgemein gilt hier das Gleiche wie bei den High-Shear-Granulatoren. Eine zusätzliche potenzielle Gefährdungsquelle für Bediener und Produkt ist die Mikrowellentrocknung.

- Maßnahmen zur Bedienersicherheit: Der Edelstahlbehälter und der Edelstahldeckel sind für Mikrowellenstrahlung undurchlässig. An der Verschlussstelle Deckel/Behälter werden spezielle Metallpartikel enthaltende Dichtungen eingesetzt. Die Magnetrons – hier werden die Mikrowellen erzeugt – und das Hohlleitersystem, das die Mikrowellenstrahlung in den Behälter leitet, sind komplett miteinander verschraubt und nach der Montage wird der Nachweis erbracht, dass keine Lecks vorhanden sind.
- Zur Produktsicherheit wird eine Reihe von Maßnahmen angewandt:
  – Unterhalb von 30 mbar absolut erhöht sich die Gefahr der Plasmazündung erheblich, die Mikrowelle wird bei ca. 40 mbar abgeschaltet.

- Plasmazündungen können nicht vollständig ausgeschlossen werden; sollte zusätzlich die Inertisierungsmaßnahme (Stickstoffüberlagerung) defekt oder fehlgeschlagen sein, stellt die Plasmazündung eine potenzielle Zündquelle dar. Um bei einem Explosionsdruckanstieg um den Faktor 10 (s. Kap. 4.2.6.6) Anlage und Bedienpersonal nicht zu gefährden, wird die Mikrowelle bei Drücken größer 100 mbar ausgeschaltet.
- Eine Einleitung der Wirbelschicht in den leeren Behälter führt ebenfalls zu Plasmazündungen und einer Verkürzung der Mikrowellenlebensdauer. Vor dem Einschalten der Mikrowelle wird der Rührmotor eingeschaltet und die Leistungsaufnahme gemessen; ist kein Produkt im Behälter, bleibt die Rührleistung unterhalb eines Grenzwerts und die Mirowelle kann nicht gestartet werden.
- Die reflektierte Mikrowellenleistung stellt ein Maß für den Wassergehalt dar. Ist das Wasser weitgehend verdampft, wird der Behälterinhalt transparent für die Mikrowellen, welche an den Behälterwänden reflektiert werden und wieder in das Einlassfenster zurückstrahlen. Übersteigt die Reflexion einen Grenzwert wird die eingestrahlte Leistung reduziert.
- Am Ende der Trocknung steigt die Produkttemperatur an, weil das Wasser fester am Granulatkorn gebunden ist. Bei Überschreiten einer Grenztemperatur wird die eingetragene Mikrowellenleistung reduziert, um das Produkt nicht zu überhitzen.

4.2.6.9 **Wirbelschichtgranulierer**

Top-Spray-Verfahren Der Aufbau der Wirbelschichtgranulieranlagen ist den Wirbelschichttrocknern sehr ähnlich. Sie sind mit einer zusätzlichen Sprühausrüstung versehen, welche die Granulierflüssigkeit auf die Pulverpartikel bringt. Im High-Shear-Granulierer sorgen Rührer und Zerhacker für die Verteilung der Granulationsflüssigkeit; Wirbelschichtanlagen mit rotierenden und mischenden Einbauten im Produktbehälter stellen aber die absolute Ausnahme dar. Üblicherweise wird die Granulierflüssigkeit von oben auf das wirbelnde Bett aufgesprüht. Ist die Granulierdüse zentral in der Entspannungszone eingebaut, wird von Top-Spray-Verfahren gesprochen (Abb. 4.2.38, linkes Bild). Bei Labor- oder kleinen Produktionsanlagen werden einzelne Düsen eingesetzt. Große Produktionsanlagen haben Mehr-Kopf-Düsen (Abb. 4.2.38, rechtes Bild), um einen größeren Sprühwinkel zu erreichen und höhere Flüssigkeitsdurchsätze zu realisieren. Je nach Füllgrad des Produktbehälters muss die Düsenposition angepasst werden, damit ein optimaler Sprühabstand eingehalten wird. Üblicherweise kann die Granulierdüse über in verschiedenen Höhen angebrachte Öffnungen in den Entspannungsbehälter gesteckt werden. Bei einer 12 bar druckstoßfesten Bauweise ist es sinnvoll, so wenig Öffnungen wie möglich in die Behälter zu bringen, um das Material nicht unnötig zu schwächen. Aus Reinigungsgesichtspunkten sollten ebenfalls möglichst wenig Öffnungen im Behälter sein, denn alle müssen abgedichtet werden, und jede Dichtungsstelle ist

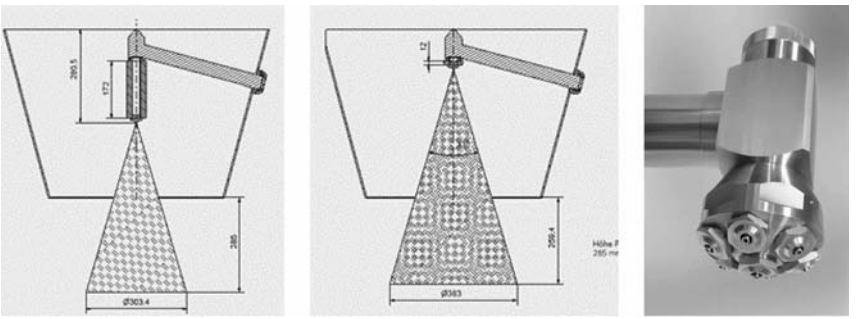


Abb. 4.2.38 Links: Höhenverstellbarkeit eine Granulierdüse durch Einfügen von Distanzstücken; rechts: technische Ausführung einer Granulierdüse (Düsen-Schlick GmbH).

potenziell schwer zu reinigen. Eine andere Möglichkeit den Abstand von Düse zu Wirbelbett einzustellen besteht darin, mit Distanzstücken zwischen Düsenkörper und Düsenöffnung zu arbeiten (Abb. 4.2.38, linkes Bild).

Die Düsen arbeiten nach dem Zweistoffprinzip, d. h. es wird Druckluft zur Zerstäubung des Flüssigkeitsstrahls eingesetzt. Im Vergleich zum Coating ist es bei Wirbelschichtanwendungen nicht empfehlenswert zu kleine Tröpfchengrößenverteilungen anzustreben. Beim Top-Spray-Verfahren wird gegen die Luftströmungsrichtung gesprüht, kleine Tröpfchen werden direkt vom Luftstrom mitgerissen und getrocknet und tragen nicht zur Granulierung bei.

Scale-up Bei der Top-Spray-Granulation in konischen Produktbehältern wird das trockene Produktbett im zylindrischen Teil nach oben bewegt und die besprühten Agglomerate sinken im konischen Teil (grau dargestellt) wieder herab (Abb. 4.2.39). Beim Scale-up der Produktbehältergeometrie sollte also darauf geachtet werden, dass der Öffnungswinkel α und das Volumenverhältnis von zylindrischer Steigzone zu konischer Sinkzone konstant bleiben. So kann von gleicher Produktbewegung in kleinen und großen Anlagen ausgegangen werden.

Die Luftmenge wird durch die Größe des Anströmbodens vorgegeben. Um die gleichen Wirbelbedingungen einzustellen, muss die Anströmgeschwindigkeit des Bodens unabhängig von der Behältergröße konstant sein (vorausgesetzt die Anströmböden sind in ihrer Beschaffenheit identisch). Aufgrund der Tatsache, dass bei größeren Anlagen die Höhe des Produktbetts zunimmt, steht mit zunehmender Anlagengröße immer weniger Trocknungsluft pro Gewichtseinheit Produkt zur Verfügung. Wesentlicher Parameter für die Granulierung ist die Produkttemperatur, die ebenfalls beim Scale-up konstant gehalten werden sollte; weiterhin wird davon ausgegangen, dass die Granulierlösungsmenge pro Trockenmaterial konstant gehalten wird. Daraus ergeben sich zwei Möglichkeiten für das Scale-up von Zulufttemperatur und Granulierflüssigkeitssprührate.

1. Die Zulufttemperatur wird konstant gehalten: die Sprührate wird gemäß dem Luftvolumenstrom erhöht, die Prozesszeit verlängert sich entsprechend.

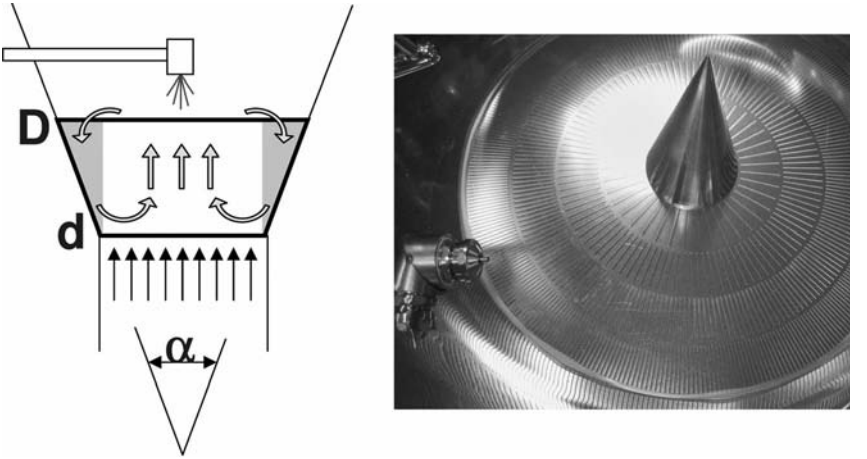


Abb. 4.2.39 Links: Schema der Top-Spray Granulation, rechts: technische Ausführung der Tangential-Spray Granulation.

Eine längere Prozesszeit bedeutet mehr Reibungsvorgänge im Granulatbett, so dass die Partikelgröße mit steigendem Scale-up-Faktor abnehmen sollte.

2. Die Sprührate pro Trockenmaterial wird konstant gehalten: Da die Luftmenge gemäß der Anströmfläche begrenzt ist, muss die Zulufttemperatur mit steigender Anlagengröße erhöht werden, um die Verdampfungsenthalpie für die Granulierflüssigkeit zur Verfügung zu stellen. Die Prozesszeit bleibt konstant, die Zulufttemperatur muss je nach Scale-up-Sprung deutlich erhöht werden. Vorsicht ist geboten, da die Abluftfeuchte auf 100% begrenzt ist. Das heißt bei Vorversuchen in kleinen Anlagen kann nur mit sehr geringen Zulufttemperaturen und daher vergleichsweise langen Prozesszeiten gearbeitet werden.

Bottom-Spray und Wurstercoating Beim Bottom-Spray-Verfahren wird von unten nach oben gesprüht. Die Spraydüsen sind im Anströmboden integriert und damit vollständig vom Produkt umgeben. Hier werden Dreistoffdüsen eingesetzt. Dreistoffdüsen sind Zweistoffdüsen mit einem weiteren Ringspalt für die Stützluft. Die Stützluft sorgt dafür, dass in den Mündungsbereich der Düsen noch keine Granulatpartikel eindringen können, weil hier die Flüssigkeit noch nicht ausreichend verteilt ist. Apparativ sind Bottom-Spray-Wirbelschichtanlagen sehr aufwändig, weil die Düsen durch den Anströmbehälter und durch den Anströmboden hindurchreichen. Aufgrund der Tatsache, dass sie im Produktbett liegen, besteht die große Gefahr, dass sie verkrusten und nicht mehr gleichmäßig sprühen, dieses ist im laufenden Prozess praktisch nicht zu kontrollieren. Bei genügend hohem Produktbett oberhalb der Düsen liegt der Vorteil dieser Anordnung sicherlich darin begründet, dass weniger Sprühtrocknung der Granulierflüssigkeit auftritt.

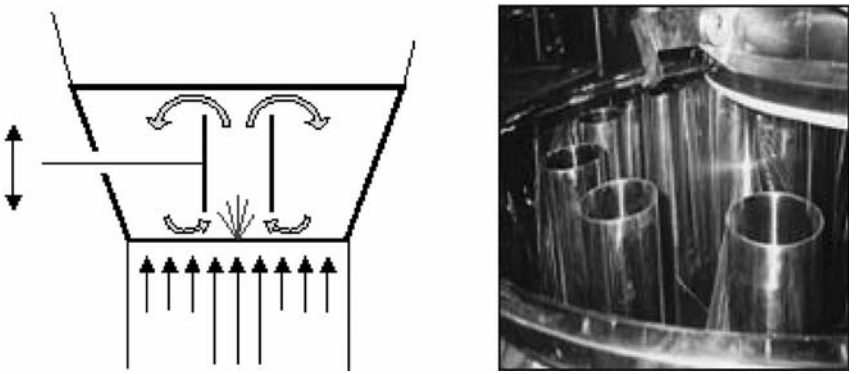


Abb. 4.2.40 Links: Wurster-Prinzip; rechts: technische Ausführung mit mehreren Wursterrohren (Niro Pharma Systems).

Ein Sonderfall der Bottom-Spray-Ausführung mit besonderer Bedeutung ist das Wursterverfahren [4.2.17] (Abb. 4.2.40). Das Wursterverfahren wird zum Coating von Pellets und in Ausnahmefällen auch von Tabletten angewandt.

Beim Wurster-Verfahren sprüht eine Düse senkrecht von unten in ein Rohr, das Wursterrohr, das in der Höhe verstellbar ist und einen bestimmten Abstand vom Anströmboden benötigt. Im Bereich des Wursterrohrs weist der Anströmboden eine stärkere Perforation auf als im restlichen Bereich. Außerhalb des Wursterrohrs wird das Produktbett leicht aufgewirbelt, die Gasgeschwindigkeit liegt nur geringfügig oberhalb der Lockerungsgeschwindigkeit. Die starke Perforation im Bereich des Wursterrohrs sorgt für Bedingungen gleich der pneumatischen Förderung innerhalb des Wursterrohrs. Die Partikel im Wursterrohr sind so stark vereinzelt, dass sie sich während des Flugs nicht berühren. Oberhalb des Wursterrohrs vereinigen und vergleichmäßigen sich die Gasströmungen wieder und die im Rohr transportierten Partikel fallen wieder in das rohrumgebende Produktbett. Da im Wursterrohr wegen der höheren Strömungsgeschwindigkeit ein geringerer statischer Druck herrscht, werden die Partikel – ähnlich dem Injektorprinzip – in das Rohr hineingezogen. Durch die Höhenverstellbarkeit kann der Spalt von Rohr zu Anströmboden so eingestellt werden, dass gerade so viele Partikel eintreten wie für eine gleichmäßige Befilmung ideal ist. Auch hier werden üblicherweise Dreistoffdüsen eingesetzt, um zu verhindern, dass Partikel in den noch nicht ausreichend verteilten Sprühstrahl eintreten und überfeuchtet werden.

In der Praxis werden bei großen Anlagen mehrere Wursterrohre in dem Produktbehälter verteilt.

Tangential Spray Eine weitere Variante das Pulverbett zu besprühen besteht darin, die Düsen tangential in die Produktbehälterseitenwand einzubauen (Abb.4.2.39, rechts). Im Vergleich zum Bottom-Spray können diese Düsen noch relativ einfach ausgewechselt oder gewartet werden. Im Vergleich zum Top-

Spray müssen aber vor allem bei großen Anlagen viele Düsen eingebaut werden, wodurch der apparative Aufwand wieder steigt.

Anlagen mit Tangential-Spray-Düsen haben üblicherweise einen Anströmboden, der dem Produktbett eine Drallbewegung gibt, die in die gleiche Richtung zeigt wie die tangentialen Düsen. In diesen Anlagen kann granuliert und auch befilmt werden. Aufgrund der Zentrifugalkräfte im Produktbett schichtet sich das Produktbett ringförmig an die Behälterwand, wodurch bei gleicher Anlagengröße das nutzbare Volumen abnimmt. Durch die definierte Bewegung werden nach diesem Verfahren gleichförmige Granulate erzielt.

4.2.7
Coating und Dragieren

Das Überziehen von Tabletten gewinnt zunehmend an Bedeutung. Zum einen wird es aus Gründen des Marketings immer wichtiger, Tabletten farblich zu codieren und auch kleinste Prägungen präzise nachzubilden. Zum anderen reagieren neu entwickelte Arzneistoffe häufig empfindlich auf Umwelteinflüsse aller Art und erfordern daher einen Überzug als wirkungsvollen Schutz. Tabletten weisen oft nur geringe Härten auf, sind labil gegen thermische Belastung, haben Formen mit einer oder mehreren Bruchkerben oder besitzen große plane Flächen, die in vielen Coatern zum Zusammenkleben neigen. Sind diese Schwierigkeiten beim Überziehen von Tabletten ausgeräumt, steht das Problem der Reinigung an. Zurzeit werden mehr oder weniger intensive manuelle Nachreinigungen durchaus akzeptiert. Dies muss aber nicht sein [4.2.18].

Die Anforderungen an den Filmüberzug richten sich nach der Funktion, welche der Film erfüllen muss. Bei der überwiegenden Mehrzahl aller Filmüberzüge stehen Marketingaspekte im Vordergrund. Der Film dient als Schluckhilfe und zur Identifikation der fertigen Tablette. Häufig werden farbige Überzüge verwendet, um auf die Indikation hinzuweisen. So sind in Deutschland Schmerztabletten weiß, Wirkstoffe für den Bereich Herz, Kreislauf und Blut werden häufig rot oder rötlich codiert. Margen- und Darm-Indikationen werden mit gelb-braunen Lacken überzogen. In Japan dagegen sind Tabletten grundsätzlich weiß. Bei einfachen Überzügen wird häufig nur soviel Lack aufgetragen wie unbedingt nötig ist, um z. B. eine gleichmäßige Farbverteilung zu erreichen. Bei magensaftresistenten- oder Retardüberzügen muss die geforderte Funktion erfüllt werden. Hier sind die Filmauftragsmengen deutlich höher als bei den oben genannten „einfachen Überzügen“. Bei Filmüberzügen wird üblicherweise die Gewichtszunahme der Tablette als Abschaltkriterium für den Prozess benutzt. Rein pharmazeutisch gesehen ist die Gewichtszunahme allerdings nicht sehr aussagekräftig. Insbesondere bei magensaftresistenten- oder Retardüberzügen wird die Überzugsdicke ausgedrückt im mg/cm^3 als Maß für das Prozessende herangezogen. Die Hersteller dieser Lacke geben in der Regel an, wie viel Material pro Tablettenoberfläche aufgetragen werden muss.

Dann gibt es noch einige Sonderfälle, wenn z. B. der Arzneistoff zusammen mit dem Überzug aufgetragen wird. Oder Lacke, die eine kontrollierte Diffusion

Tabelle 4.2.1 Unterschiede zwischen Film- und Dragierüberzügen

	Massenzuwachs bezogen auf den Kern	Filmbildner	Feststoffgehalt in der Suspension	Viskosität der Suspension	Prozesszeiten für den Überzug
Filmtablette	3% für einfache Überzüge 5–8% für funktionale Überzüge	Polymere	5–15%	gering bis mittel (1–300 Pas)	1–3 h
Dragee	50–100%	Zucker und zuckerähnliche Substanzen	60–75%	hoch (300–1000 Pa)	12–36 h

von Wasser in die Tablette und Wirkstoff aus der Tablette ermöglichen. Bei diesen beiden Sonderanwendungen ist es sehr wichtig, dass der Lackauftrag sehr homogen ist. Unter homogen verteilt wird hier sowohl die Verteilung von Lack auf einer Tablette, gleichbedeutend mit gleicher Schichtdicke an jeder Stelle der Tablette (ist auch für magensaftresistente- oder Retardüberzüge sehr wichtig) als auch eine geringe Standardabweichung in der Gewichtszunahme verschiedener Tabletten verstanden.

Während Filmüberzüge in der Regel aus Polymeren, Weichmachern und Pigmenten bestehen, setzen sich klassische Dragierüberzüge hautsächlich aus Zucker und zuckerähnlichen Substanzen zusammen (Tabelle 4.2.1). Die Prozesszeit für die Zuckerdragierung wird häufig nicht in Stunden sondern in Tagen angegeben (4.2.19). Das Zuckerdragieren lässt sich nur in Einzelfällen automatisieren, ist also ein langer und personalintensiver Prozess. Besonders aus diesen beiden Gründen wird bei neuen Arzneiformen nahezu ausschließlich der Filmüberzug gewählt.

4.2.7.1 **Durchmischung**

Es ist von großer Wichtigkeit, dass das Tablettenbett während des Coatingprozesses gut durchmischt wird. Nur dann ist gewährleistet, dass jede einzelne Tablette annähernd gleich oft durch den Sprühstrahl bewegt wird, was wiederum für einen gleichmäßigen Filmauftrag wichtig ist. Der gewünschte Mischeffekt wird durch Rotation der Trommel, in welcher sich das Tablettenbett befindet und von Mischelementen, die an der Trommel befestigt sind, herbeigeführt. Idealerweise sind die Mischelemente so geformt, dass sie eine schonende und totraumfreie Bewegung der Kerne in axialer und radialer Richtung bewirken. Im Tablettenbett sollten Zonen mit ruhenden Tabletten (Totzonen) nicht vorkommen. Denn sobald in diese Ruhezone durch den Sprühprozess feuchte Tab-

letten gelangen, besteht die Gefahr, dass diese mit anderen Tabletten verkleben und sog. Zwillinge bilden. Diese müssen auf jeden Fall vor der Verpackung der Tabletten aussortiert werden.

Weiterhin ist für einen optimalen Coatingprozess wichtig, dass die Mischelemente und die Trommelgeometrie eine schonende Bewegung/Durchmischung der Tabletten fördert. Die noch nicht befilmten Tabletten sind mechanisch sehr labil und neigen zu Erosion auf der Oberfläche, zum Brechen (wenn Bruchkerben vorhanden sind) oder die Kanten werden abgeschlagen.

4.2.7.2 **Flüssigkeitszerstäubung**

Um den Lack auf die Tabletten zu bringen, werden im Allgemeinen Zweistoffdüsen eingesetzt. Hier wird die Flüssigkeit durch Druckluft zerstäubt. Die Zerstäubung stellt einen kinematischen Zerkleinerungsvorgang dar, d. h. die Druckluft zerreißt den Flüssigkeitsstrahl. Die Flüssigkeit tritt durch eine zentrale Bohrung aus. Die Flüssigkeitsbohrung kann mit einer Nadel verschlossen werden, wie in Abb. 4.2.41 schematisch dargestellt. Die Zerstäuberluft tritt aus einem Ringspalt um die Flüssigkeitsbohrung herum aus. Zur besseren Strahlaufweitung wird die Zerstäuberluft mit einem Drall versehen, dazu ist ein Drallkörper in den Ringspalt eingebracht.

Bei Coatingdüsen wird häufig Formierluft eingesetzt, um aus einem kreisrunden Sprühbild ein ovales Sprühbild zu erzeugen. Der Vorteil ist offensichtlich, wenn man sich die Tablettenbewegung im Sprühbereich vor Augen führt. Die Tabletten rutschen von oben nach unten durch die Sprühzone. Eine Tablette, die durch das Zentrum eines kreisrunden Sprühstrahls fällt, erhält deutlich mehr Coatinglack als eine Tablette, die durch den Randbereich fällt. Der Lösemittelanteil des Lacks sollte auf dem Fallweg, bis die Tablette wieder auf die Coatingtrommel auftrifft, soweit verdampft sein, dass der Lack nicht mehr klebt. Nur so kann vermieden werden, dass Tabletten zusammenkleben, wenn sie wieder durch die Drehbewegung der Trommel in das Tablettenbett eintauchen. Die Tablette, auf welche die größte Lackmenge aufgesprüht wird, limitiert somit die Gesamtsprührate des Systems. Durch ein ovales Sprühbild sind die Unterschiede der Lackmenge zwischen Sprühzentrum und Randbereich des Sprühstrahls geringer, und es können höhere Sprühraten eingestellt werden, als bei einem kreisrunden Sprühbild möglich wäre.

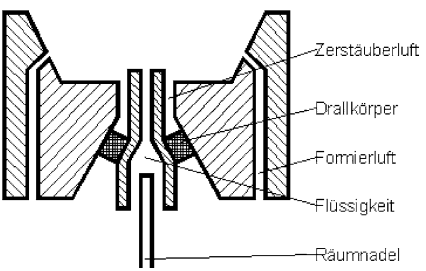


Abb. 4.2.41 Aufbau einer Zweistoffdüse für Filmcoating-Anwendungen.

Angestrebt werden möglichst enge Tröpfchengrößenverteilungen des Sprühstrahls. Sind die Tröpfchen zu klein, kommt es in den Randbereichen des Strahls zu einer Sprühtrocknung, weil das Lösemittel aus dem Tropfen soweit verdampft ist, dass nur noch der Feststoffanteil des Lacks übrig ist. Aufgrund der geringen Verdampfungsenthalpie von organischen Lösemitteln ist die Gefahr der Sprühtrocknung mit diesen Medien deutlich höher als mit wässrigen Coatingmedien. Zu große Tropfen sind ebenfalls als negativ anzusehen, weil dann die Flüssigkeit des Tropfens in der kurzen Zeit, bis die Tablette wieder in das Bett eintaucht, nicht verdampfen kann und somit zum Kleben neigt. Somit ist auch verständlich, dass der Abstand von Düse zu Tablettenbett ein wichtiger Einflussfaktor ist. Ist der Abstand zu groß, tritt vermehrt Sprühtrocknung auf; ist der Abstand zu klein, ist die Aufweitung des Sprühstrahls nicht gegeben und es tritt eine lokale Überfeuchtung ein, die zum Verkleben und zu schlechten Tablettenoberflächen führt. Zu große Sprühabstände führen auch dazu, dass die Tröpfchen auf dem Weg zum Tablettenbett koaleszieren und somit große Tröpfchen mit den beschriebenen negativen Auswirkungen entstehen.

Neben dem Zerstäuberluftvolumenstrom und dem Formierluftvolumenstrom haben die Viskosität und die Sprühmenge den größten Einfluss auf die Zerstäubung. Je höher die Viskosität der Flüssigkeit desto mehr kinetische Energie –

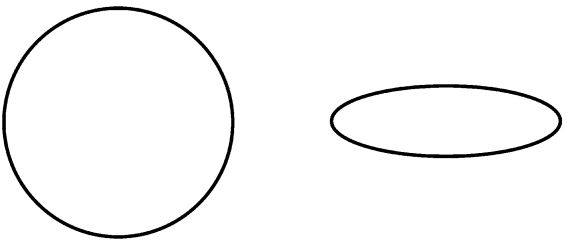


Abb. 4.2.42 Sprühbild einer Coatingdüse ohne Formierluft (links) und mit Formierluft (rechts).

Abb. 4.2.43 Technische Ausführung von Coatingdüsen (Düsen-Schlick GmbH), links mit „Formierluft-Höckern", rechts mit ABC Kappe für längere Standzeiten ohne Blockieren.

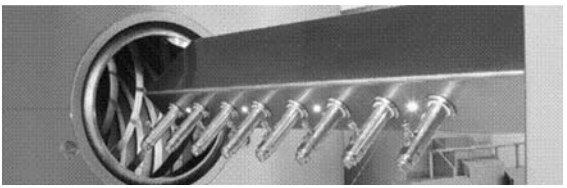


Abb. 4.2.44 GMP-gerechte Ausführung eines Coatingarms mit acht Coatingdüsen.

also Zerstäuberluftvolumenstrom – muss aufgewandt werden, um diese zu zerstäuben. Das gleiche gilt für den Flüssigkeitsvolumenstrom [4.2.20].

In der Praxis haben Zweistoffdüsen mit den seitlichen „Formierluft-Höckern" (Abb. 4.2.43, links) den großen Nachteil, dass sich während des Sprühprozesses aufgrund von Wirbelbildung Lackpartikel an den Düsen anlagern und dort zu einer Verkrustung der Düse führen. Im Extremfall wird dadurch der Sprühstrahl negativ beeinflusst und der Prozess muss unterbrochen werden, um die Düse zu reinigen. Daraufhin wurde eine Düse entwickelt, die ohne diese „Höcker" auskommt und zu deutlich längeren Standzeiten führt.

Um effiziente Prozesse zu gewährleisten, werden in der Praxis möglichst viele Düsen eingesetzt (Abb. 4.2.44). Dabei ist es vorteilhaft, die Luftversorgung zu den einzelnen Düsen innenliegend zu realisieren – so wird die Reinigung vereinfacht.

4.2.7.3 **Theorie der feuchten Luft**

Bei allen Lackier- und Dragierprozessen wird der Lackfeststoff in Wasser oder anderen Lösemitteln gelöst oder suspendiert auf das Tablettenbett aufgebracht. Das Lösemittel muss danach langsam (Dragieren) oder schnell (Filmcoating) von der Tablettenoberfläche entfernt werden. Diese Trocknung wird mit Luft durchgeführt. Um die Trocknungsvorgänge und damit den Aufbau der Überzugsgeräte zu verstehen, soll an dieser Stelle kurz auf Trocknungsvorgänge und das Wasseraufnahmevermögen feuchter Luft hingewiesen werden.

Die zum Verdampfen der Feuchte oder des Lösungsmittels aus den Überzügen erforderliche Energie muss aus der Trocknungsluft bezogen werden. Dies bedeutet, dass die Trocknungsluft die Energie (also Wärme) verliert, welche zum Verdampfen des Lösungsmittels benötigt wird. Die Trocknungsluft wird also sinnvollerweise aufgeheizt, bevor sie an das Tablettenbett geleitet wird. Für eine effektive und damit wirtschaftliche Trocknung ist es wichtig, einen guten Stoff- und Wärmeaustausch zwischen Tablettenoberfläche und Trocknungsluft zu gewährleisten. Aus diesem Grund wird bei allen modernen Filmcoatern die Luft vollständig durch das Tablettenbett geleitet. Dabei überträgt der Trockenluftstrom Wärme an die Tablettenoberflächen und die übertragenen Wärmemengen bewirken eine Verdampfung der Oberflächenfeuchte, welche in den gerade aufgesprühten Filmen noch vorhanden ist. Dabei kühlt sich die Trockenluft entsprechend ab. Bei idealer Durchmischung von Trockenluft und Tablet-

tenbett weist die das Tablettenbett verlassende Luft aufgrund der großen Oberflächen im Tablettenbett dieselbe Temperatur auf wie das Tablettenbett selbst. Aus diesem Grund wird bei den meisten Coatingprozessen nicht die Tablettenbetttemperatur gemessen, sondern nur die Ablufttemperatur. Die abgekühlte Abluft hat die Feuchtigkeit aus dem Tablettenbett aufgenommen.

Trocknungsprozess werden in h,x-Diagrammen dargestellt (Abb. 4.2.45). In diesem Beispiel wird Außenluft mit 10 °C und 80% relativer Feuchte angesaugt (①); nach dem Aufheizen auf 55 °C (②) beträgt die relative Feuchte noch 6,6%, die absolute Feuchte bleibt natürlich unverändert. Wird diese Luft während des Coatingvorgangs durch das Tablettenbett geleitet, wird durch Verdunstung von Wasser der Zustand (③) bei 42 °C bei 27% relativer Abluftfeuchte erreicht. Zustand (②) und (③) liegen auf einer Adiabaten, d. h. die Enthalpie des Gesamtsystems ändert sich nicht. Wärmeverluste und Leckströmungen in der Luftführung werden vernachlässigt.

Viele Coatingprozesse werden mit konstanter Zulufttemperatur gefahren, d. h. die Zuluft, welche in das Tablettenbett geleitet wird, hat dann immer dieselbe Zulufttemperatur. Dieses führt unweigerlich zu dramatisch unterschiedlichen Coatingbedingungen im Winter und im Sommer, da die Trocknungsluft in der Regel von draußen angesaugt wird (Abb. 4.2.46). Der Vergleich zwischen Sommer- und Winterbedingungen ist in Tabelle 4.2.2 dargestellt. Es ist leicht vorstellbar, dass eine Abluftfeuchte von 17% im Winter ein viel besseres Trocknungsverhalten zur Folge hat, als eine Abluftfeuchte von 51% im Sommer bei jeweils gleicher Abluft- und damit auch Tablettenbetttemperatur. Im Winter ist die Trocknungskapazität deutlich höher als im Sommer, weil die Winterluft aufgrund der tiefen Temperaturen eine deutlich geringere absolute Feuchte aufweist als warme Sommerluft.

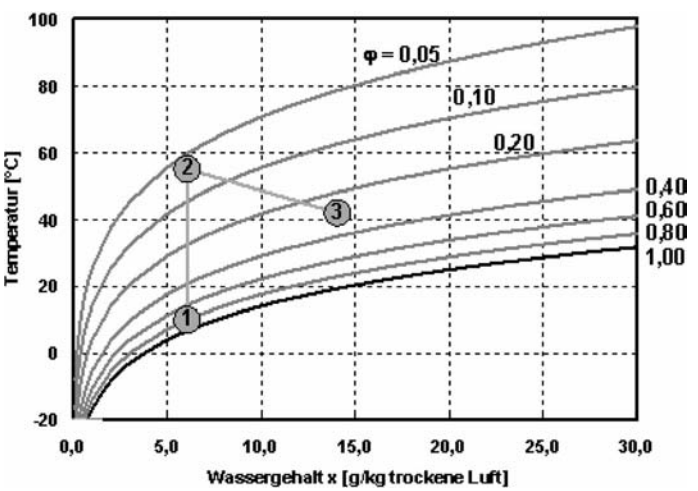


Abb. 4.2.45 Beispiel eines Coatingprozesses im h,x-Diagramm.

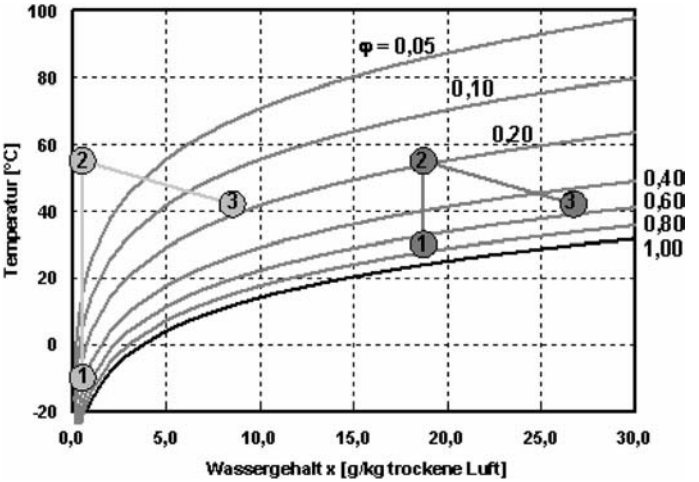


Abb. 4.2.46 Beispiel eines Coatingprozesses im h,x-Diagramm im Winter und im Sommer.

Tabelle 4.2.2 Temperaturvergleich Sommer/Winter

	Winter	Sommer
Ansaugtemperatur	–10 °C	30 °C
Ansaugfeuchte	30%	70%
Zulufttemperatur	55 °C	55 °C
Zuluftfeuchte	0,5%	19%
Ablufttemperatur	42 °C	42 °C
Abluftfeuchte	17%	51%

4.2.7.4 **Dragierkessel**

Eine mögliche Unterscheidung verschiedener Lackieranlagen kann über die Perforation der Trommel vorgenommen werden. Beim Dragieren werden die Tablettenkerne üblicherweise in einen rotierenden Kessel ohne Perforation mit wenig Einbauten bzw. Durchmischungselementen gebracht (Abb. 4.2.47). Die Suspensionen bestehen zum größten Teil aus Zucker und zuckerähnlichen Substanzen, welche in einem getakteten Verfahren auf die Kerne gebracht werden:

- Auftragen einer kleinen Teilmenge der Suspension bei drehendem Kessel und ohne Trocknungsluftvolumenstrom. Die Suspension wird mehr oder weniger geschüttet, ohne sie durch Düsen zu zerstäuben,
- Verteilen der Suspension auf die Kerne bei drehendem Kessel und ohne Trocknungsluftvolumenstrom,
- Antrocknen der Suspension bei drehendem Kessel mit Trocknungsluftvolumenstrom; die Trocknungsluft wird dabei häufig nur über das Tablettenbett geleitet.

Eine Perforation der Trommel ist hier nicht gewünscht, da beim Dragierprozess während des Auftrags- und Verteilprozesses so feucht gefahren wird, dass die Suspension die Perforation einer Trommel durch Verkleben zusetzen würde. Der Dragierprozess lässt sich nur bedingt automatisieren. Im einfachsten Fall bringt der Dragiermeister die Suspension mit einer Schöpfkelle in den Kessel und steuert den Prozess mithilfe seiner Erfahrung. Bei automatisierten Prozessen wird die Suspension für festgelegte Zeitintervalle auf das Tablettenbett gepumpt. Die Zeiten der Verteil- und Trocknungsphasen werden ebenfalls durch einfache Steuerungen eingestellt. Während der Trocknungsphase kann die Zulufttemperatur auch grob eingestellt werden. In der Praxis werden viele Kessel nebeneinander aufgestellt (Abb. 4.2.48, rechtes Bild), um den Handlingaufwand zu minimieren. Um GMP-Bedingungen zu erfüllen, können die Dragierkessel mit Deckeln geschlossen und in eine Wand integriert werden. So kann der Produktionsbereich vom Technikbereich getrennt werden (Abb. 4.2.48, linkes Bild).

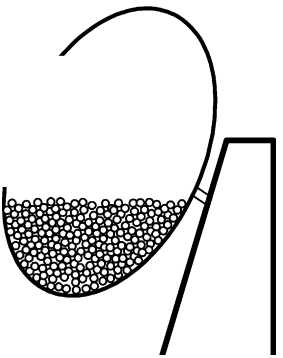


Abb. 4.2.47 Schematische Darstellung eines Dragierkessels.

Abb. 4.2.48 Blick in einen Dragierkessel (links); Dragierwand in der Pharmaproduktion (rechts).

4.2.7.5 **Teilperforierte Trommel**

Allgemein werden teilperforierte Trommeln eingesetzt, wenn die Lackieranlagen sowohl zum Zuckerdragieren als auch zum Filmcoating eingesetzt werden sollen. Insgesamt gesehen sind die Dragier- und die Filmcoatingprozesse jedoch sehr unterschiedlich. Beim Dragieren wird nur wenig Trocknungskapazität benötig, da die Suspensionen wenig Wasser enthalten und nicht zerstäubt werden müssen. Durch diese unterschiedlichen Anforderungen sind Anlagen mit teilperforierten Trommeln weder besonders gut für Dragierprozesse noch für Filmprozesse geeignet. In der Praxis existieren jedoch noch sehr viele Anlagen dieses Typs, was sicherlich in der Historie begründet ist. Noch vor einigen Jahren waren fast alle Lackierprozesse Zuckerdragierungen. Dann setzten sich Filmcoatingprozesse aufgrund der Prozesszeiten und der möglichen Funktionalität des Überzugs immer mehr durch. Während dieser Zeit waren Lackieranlagen gefragt, die beide Prozesse darstellen konnten. Heute setzt die überwiegende Mehrzahl der pharmazeutischen Hersteller und damit auch der Anlagenbauer jedoch auf vollperforierte Trommeln, die vorwiegend für Filmcoating eingesetzt werden.

4.2.7.6 **Vollperforierte Trommel**

Bei Coatinganlagen dieses Typs ist die Coatingtrommel in einem idealerweise vollkommen dichten Gehäuse gelagert. Inspektionsöffnungen, die zur Begutachtung oder Durchführung der Reinigung nötig sind, müssen gut abgedichtet sein, z. B. durch aufblasbare Dichtungen (Abb. 4.2.49). Ebenso ist der Trommelantrieb, welcher sich hinter der Trommel befindet, vom Coatergehäuse abzudichten. Bei Coatern dieses Typs wird häufig eine „durch die Wand Montage" verwirklicht. Der Trommelantrieb und im hinteren Teil befindliche Steuerungselemente werden dabei durch die Wand hindurch in einen Technikraum installiert. Die Inspektionstüren sind vom Produktionsraum aus zugänglich, da beim Öffnen dieser Türen Produkt aus der Anlage austreten kann.

Abb. 4.2.49 Inspektionstür eins vollperforierten Trommelcoaters mit aufblasbarer Dichtung.

Die Coatingdüsen sind wohl das wichtigste Element eines Coaters. Sie müssen in der Neigung und im Abstand zum Tablettenbett auszurichten sein und wenn während des Prozesses Verkrustungen auftreten, schnell zugänglich sein. Während der Reinigung werden sie üblicherweise zerlegt, um sie manuell zu reinigen. Aus diesen Gründen werden die Coatingdüsen an einen Sprüharm gebaut, der aus der Trommel herauszufahren und dann dem Bediener gut zugänglich ist (Abb. 4.2.50). Bei geschlossenem Düsenarm ist auch hier eine gute Abdichtung wichtig. Üblicherweise wird trotz des abgedichteten Gehäuses ein leichter Unterdruck in der Maschine gefordert. Dieser wird durch die Steuerung der Ventilatoren erreicht: Der Zuluftventilator regelt die Luftmenge und der Abluftventilator regelt den Unterdruck in der Coatingtrommel. Dazu müssen beide Ventilatoren mit frequenzgeregelten Motoren ausgestattet sein.

Abb. 4.2.50 Aus dem Coater herausgefahrener Düsenarm.

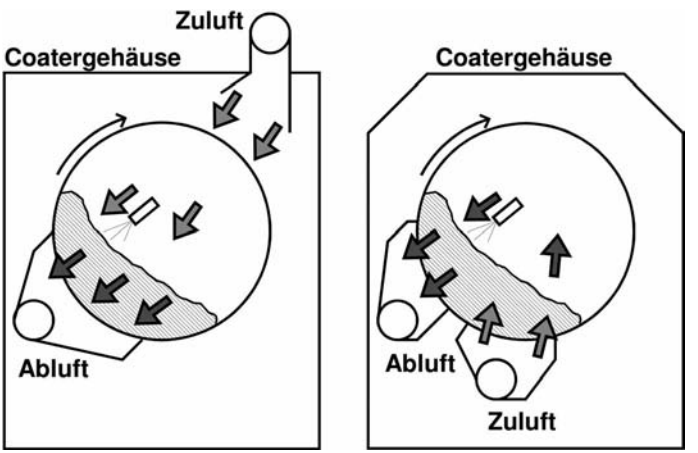


Abb. 4.2.51 Links: Konventionelle Luftführung mit Zuluft von oben; rechts: Zu- und Abluft wird durch das Tablettenbett geleitet.

Hauptvorteil von Coatinganlagen mit vollperforierter Trommel ist sicherlich die große Luftmenge, die durch die Perforation durch das Tablettenbett geleitet werden kann, um Lösemittel oder Wasser der Coatingsuspensionen schnell und effizient zu trocknen. Dies resultiert in hohen Sprühraten und damit kurzen Prozesszeiten. Die Trommeln sind üblicherweise aus einem zylindrischen, perforierten Mittelteil, das von zwei konischen Endstücken eingefasst ist, aufgebaut.

Dabei lassen sich grundsätzlich zwei Arten der Luftführung unterscheiden. Die konventionelle Luftführung leitet die Luft einmal durch das Tablettenbett; die Zuluft wird von oben (Abb. 4.2.51, linkes Bild) oder auch von vorn in den Raum zwischen Coatingtrommel und Coatergehäuse eingeleitet. Die Zuluft tritt durch die perforierte Trommel und wird im Gleichstrom mit dem Düsenstrahl zum Abluftkanal gezogen. Um Leckströme zu verhindern, ist es wichtig den Abluftkanal an der Coatingtrommel abzudichten. Leckströme würden die Leistung negativ beeinflussen, da diese Luft nicht zur Trocknung zur Verfügung steht. Eine etwas andere Art der Luftführung besteht darin auch die Zuluft definiert durch das Tablettenbett zu leiten (Abb. 4.2.51, rechtes Bild). Der Nachteil der etwas aufwändigeren Mechanik – auch der Zuluftkanal muss an der Trommel abdichten – wird aber durch zwei Prozessvorteile aufgewogen. Zum einen wird die eintretende Luft beim Durchgang durch das Tablettenbett abgekühlt, sodass ihre Temperatur im Bereich des Düsenstrahls annähernd auf Ablufttemperaturniveau liegt. Hierdurch wird die Tendenz der Sprühtrocknung der zerstäubten Suspension deutlich vermindert. Zum anderen wird die Geschwindigkeit der Luft beim ersten Durchgang durch das Tablettenbett durch den pneumatischen Widerstand des Betts über die untere Hälfte des Tablettenbetts vergleichmäßigt und auch verlangsamt. Das Ergebnis ist eine wirbelfreie Luftströmung oberhalb des Tablettenbetts bei gleichzeitigem Gleichstrom von Sprühstrahl und Abluft. Auch diese führt zu Reduzierung von Sprühverlusten, weil der Sprühstrahl der Düsen nicht durch Wirbelbildung beeinträchtigt wird.

Die Trocknung der gerade durch den Sprühstrahl gefallenen Tabletten ist ein Gleichgewichtsvorgang und muss sehr schnell abgeschlossen sein, denn sobald die gerade befilmte Tablette die Trommel wieder berührt, muss die Filmoberfläche so trocken sein, dass sie weder an der Trommel noch an benachbarten Tabletten kleben bleibt. Die Trocknung ist umso schneller desto größer das treibende Feuchtigkeitsgefälle zwischen Tablettenoberfläche und der trocknenden Luft ist. Durch höhere Temperaturen wird dieser Vorgang unterstützt, wobei die Oberflächentemperatur der feuchten Tabletten – also die Ablufttemperatur – ausschlaggebend ist und nicht sosehr die Zulufttemperatur. Bei den meisten Coatingprozessen stellt diese Trocknung den limitierenden Faktor in der Einstellung der Sprühmenge dar. Daher ist es sinnvoller, mit möglichst vielen Düsen eine möglichst große Fläche des Tablettenbetts abzudecken, als mit wenigen Düsen große Menge zu versprühen. Der limitierende Faktor in der Sprühfläche ist üblicherweise die Fläche des Tablettenbetts selbst oder anders ausgedrückt die Länge der Coatingtrommel, denn aus obigen Überlegungen ergibt sich, dass Coatingtrommeln möglichst lang sein müssten, um eine große

Sprühfläche zur Verfügung zu stellen. Aber je länger die Trommel – im Verhältnis zum Durchmesser – desto schwieriger wird die Durchmischung des Tablettenbetts, besonders in axialer Richtung. Dann werden Mischelemente erforderlich, die nicht mehr an die unperforierten Konen der Trommel angebracht werden, sondern direkt mit dem perforierten Trommelblech verbunden sind (Abb. 4.2.52).

Bei einer kompletten Betrachtung von Chargenzeiten sind neben den reinen Coatingzeiten auch das Aufwärmen und das Abkühlen sowie die Handlingzeiten für die Beschickung und das Entleeren zu betrachten. Produktionscoater werden mittels mobiler oder stationärer Hubeinrichtungen befüllt. Der gesamte Befüllvorgang ist innerhalb weniger Minuten abgeschlossen (Abb. 4.2.54).

Beim Entleeren der Trommel werden von verschiedenen Anlagenbauern verschiedene Konzepte bevorzugt. Durch eine Öffnung in der Coatingtrommel

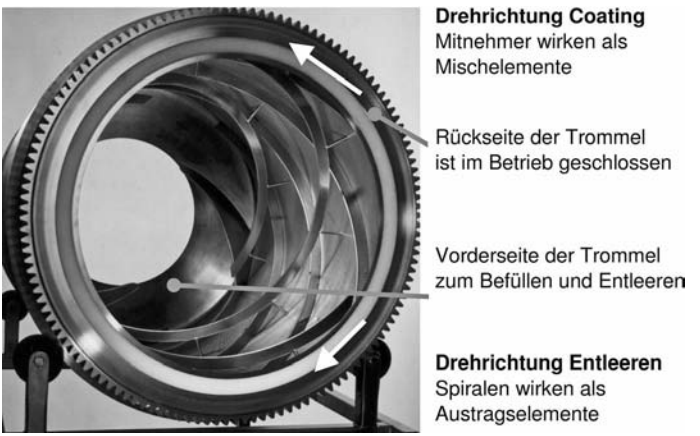

Drehrichtung Coating
Mitnehmer wirken als Mischelemente
Rückseite der Trommel ist im Betrieb geschlossen
Vorderseite der Trommel zum Befüllen und Entleeren
Drehrichtung Entleeren
Spiralen wirken als Austragselemente

Abb. 4.2.52 Misch und Austragselemente in einer Coatingtrommel.

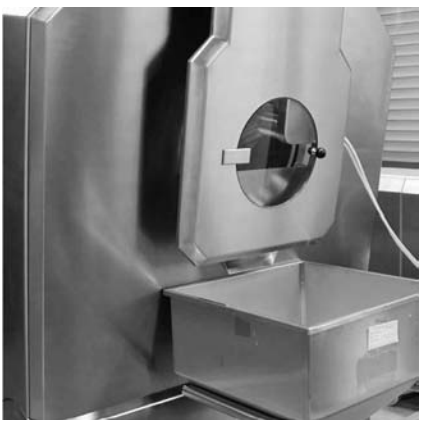


Abb. 4.2.53 Coater, bereit zum Entleeren.

Abb. 4.2.54 Befüllung eines Coaters mit einer Hubvorrichtung.

können die Tabletten sehr schnell in eine Art Wanne unterhalb des Coaters entleert werden. Die Wanne muss dann wiederum mittels Vakuumförderer oder Hubeinrichtung in IBC umgefüllt werden. Eine andere sehr gebräuchliche Methode ist der Einbau einer Entleerschaufel, welche nach dem Coatingprozess manuell in die Coatingtrommel eingebracht wird. Nach Drehrichtungswechsel der Trommel, fördert die Entleerschaufel alle Tabletten durch die Befülleinrichtung in gebräuchliche Container. Bei einer weiteren Lösung erfolgt die Entleerung durch einen Drehrichtungswechsel der Trommel und durch die eingebauten Mischwerkzeuge ein vollständiger Austrag aller Tabletten (Abb. 4.2.52). Auch hier können normale IBC als Austragscontainer verwendet werden.

4.2.7.7 **Spezifische pharmazeutische Anforderungen**

Scale-up Eine wichtige Anforderung an alle pharmazeutischen Anlagen ist das Scale-up. Um Prozesse von kleinen Anlagen aus der galenischen Entwicklung auf Produktionsanlagen zu übertragen, müssen einige Vorraussetzungen erfüllt sein. Die wichtigsten Bedingungen sollten übereinstimmen oder ähnlich sein: Tablettenbett- oder auch Ablufttemperatur, Sprühparameter, also die Tröpfchengrößenverteilungen und die Durchmischung in der Coatingtrommel. Während bei kleinen Anlagen die Durchmischung in der Trommel viel einfacher ist, als in Produktionsanlagen, ist die Übertragung der Zerstäubung der Suspension

Abb. 4.2.55 Laborcoater für 0,5–5 kg Produkt; Lufttechnik und Steuerung sind im Coater integriert.

etwas komplexer. Aufgrund der kleinen Trommeln können keine Produktionsdüsen eingesetzt werden. Das bedeutet Düsengröße und Sprühabstand sind verändert. Die Ablufttemperatur sollte beim Scale-up nicht verändert werden, denn sie ist unter anderem für die Filmbildung auf den Tabletten wichtig.

Im Allgemeinen ist das Coating in Laboranlagen (Abb. 4.2.55) viel unkritischer als in Produktionsanlagen. Grund hierfür ist das kleinere Tablettenbett. Die mechanischen Beanspruchungen der Tabletten sind aufgrund des geringeren Massendrucks ebenfalls geringer als in Produktionsanlagen, wodurch Erosion, Bruch und Zwillingsbildung in Kleinanlagen kein nennenswertes Problem darstellen. Weiterhin ist das Verhältnis Oberfläche zu Volumen in kleinen Trommeln besser als in großen. Die Tabletten gelangen während des Lackierprozesses also häufiger durch die Sprühzone, was der Gleichmäßigkeit des Filmauftrags zugutekommt. Die Trommeldrehzahl wird mittels der Umfangsgeschwindigkeit so skaliert, dass die Umfangsgeschwindigkeit unabhängig von der Gerätegröße konstant ist.

Containmentgesichtspunkte Auch bei Coatinganlagen stehen immer häufiger Containmentgesichtspunkte im Vordergrund. Dabei ist das Befüllen der Anlage kritischer zu betrachten als das Entleeren, weil durch den Auftrag der Coatingsuspension der kritische Wirkstoff in der Tablette umhüllt und damit gekapselt wird. Auch hier gilt: Containment ist in erster Linie gekennzeichnet durch robuste und sichere Prozessführung, denn die Anzahl der Eingriffe in den Prozess und damit die Möglichkeit des Bedieners in Kontakt mit den Aktivstoffen zu kommen, sollte minimiert sein. Das gilt auch für Wartungen und Reparaturen, welche auch unter Nicht-Containmentprozessen möglichst minimiert sein sollten, bei Containmentprozessen allerdings besonders kritisch zu betrachten sind. Auch die Reinigung sollte möglich weit automatisiert ablaufen.

Während des Coatingprozesses selbst sind ein geschlossenes Gehäuse und ein negativer Druck im Prozessraum wichtig. Beides wird idealerweise durch die

Steuerung abgefragt und überwacht. Die Befüllung kann nicht mehr über offene Rutschen erfolgen. Es werden vielmehr geschlossene IBC eingesetzt, die über Dockingstationen und Doppelklappensysteme an den Coater andocken. Beim Entleeren kann häufig auf Doppelklappensysteme verzichtet werden, da die Tabletten dann durch den Lack geschützt sind. Bei extrem toxischen Substanzen muss auch der Austrag der Tabletten durch Doppelklappensysteme erfolgen; dazu muss die Trommel über ein automatisches Entleersystem verfügen (Abb. 4.2.52), weil ein Öffnen der Trommel, um Entleerschaufeln einzubauen, nicht sinnvoll ist. Es empfiehlt sich dann sogar, vor dem Austrag der Tabletten den Staub und Tablettenabrieb vom Trommelkonus abzublasen, damit dieser nicht an den fertig lackierten Tabletten haften bleiben kann.

4.2.8 Periphere Elemente

4.2.8.1 Zuluft- und Abluftaufbereitung

Bevor die Luft in die Coatingtrommel eintritt, wird sie mindestens aufgeheizt und gefiltert. Welche weiteren Anforderungen an die Zuluftaufbereitung gestellt werden, hängt von den Coatingprozessen ab und da die meisten Coatinganlagen viele verschiedene Produkte verarbeiten müssen, sind die Anforderungen entsprechend hoch.

Um die großen Unterschiede in der Feuchtigkeit der Außenluft im Sommer und im Winter (Abb. 4.2.46) auszugleichen, werden Kondensationsentfeuchter in die Zuluft eingebaut. Diese werden mit Kühlwasser betrieben und begrenzen die absolute Feuchte der Prozessluft. Im Winter müssen diese Kondensatoren vor negativen Temperaturen geschützt werden, da sie durch Einfrieren des Kühlwassers platzen. Also werden Wärmetauscher als Vorwärmer vorgeschaltet. Bei ganz besonders kritischen Prozessen kann dem Kondensator auch noch eine Adsorptionsentfeuchtung oder auch eine Befeuchtung nachgeschaltet werden, was in der Praxis aber eher selten vorkommt. Da die Luft von draußen angesaugt wird, muss sie gefiltert werden, bevor sie zum Prozess geführt wird (Abb. 4.2.56). Die Filter sind dabei in Kaskaden aufgebaut, angefangen mit einem Grobfilter, gefolgt von Feinfilter und meist noch Schwebstofffilter. Der Filter ist immer das letzte Element, bevor die Luft in den Prozess geleitet wird. So ist sichergestellt, dass keine Schmutzpartikel aus den Einbauten wie Ventilator, Heizung oder Kondensatoren in den Prozess gelangen. Die komplette Zuluftaufbereitung mit allen Klappen, Filtern und Wärmetauschern sowie dem Ventilator ist meist in einem geschlossenen Modul aufgebaut (Abb. 4.2.57, rechtes Modul). Produktionsanlagen werden mit Dampf oder Druckwasser beheizt, Galenik- oder Pilotanlagen werden häufig elektrisch beheizt.

Bevor die Abluft des Coatingprozesses wieder in die Umgebung geleitet wird, wird sie durch Entstauber geführt (Abb. 4.2.57, linkes Modul). Bei Produktionsanlagen sind dies selbst abreinigende Filteranlagen, in denen die Filterelemente z. B. durch Druckluft abgereinigt werden und der Staub in Fässern gesammelt wird. Häufig werden diesen Entstaubern Schwebstofffilter nachgeschaltet. So-

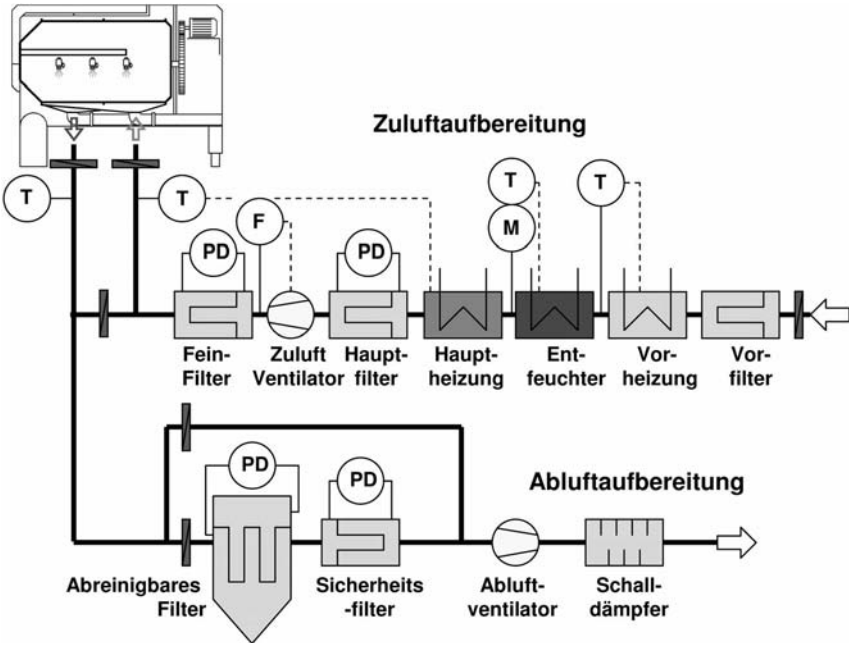


Abb. 4.2.56 Verfahrensfließbild der Zuluft- und Abluftaufbereitung eines Coatingprozesses.

Abb. 4.2.57 Technische Ausführung der Zuluft- und Abluftaufbereitung eines Produktionscoaters.

wohl Entstauber als auch Schwebstofffilter können über Differenzdruck überwacht sein.

4.2.8.2 **Sicherheit und Explosionsschutz**

Bedienersicherheit und optimale Prozessführung sind oft schwer miteinander zu vereinen. Jeder Prozessentwickler wünscht, direkt in das Tablettenbett hineingreifen zu können, denn das menschliche Gefühl und auch die Erfahrung

sind jeder Messtechnik überlegen. Aus Sicherheitsgründen (Verletzungsgefahr, Kontaminierungsgefahr) sollte aber nicht in die laufende Trommel eingegriffen werden. Hier gilt es Kompromisse zu finden, die von allen getragen werden können, z. B. Not-Aus-Schalter in erreichbarer Nähe von Gefahr bringenden beweglichen Teilen.

Werden Coatingprozesse mit organischen Lösungsmitteln durchgeführt, müssen zusätzlich Explosionsschutzrichtlinien beachtet werden. Hier bestehen große Unterschiede zwischen verschiedenen nationalen, internationalen oder internen Standards pharmazeutischer Unternehmen. Die Europäische ATEX-Richtlinie [4.2.21] setzt sich zurzeit immer mehr durch, sie wird zum Teil auch in den USA oder in asiatischen Ländern gefordert.

Die internen Standards pharmazeutischer Unternehmen gehen häufig jedoch weit über nationale oder internationale Richtlinien hinaus. Einige Unternehmen fordern eine Stickstoffüberlagerung des gesamten Coatingprozesses, wenn mit organischen Lösungsmitteln gearbeitet wird. In diesem Fall wird die Prozessluft durch Stickstoff ersetzt, welcher dann im Kreislauf gefahren wird, d. h. nach der Abluftentstaubung wird das Lösungsmittel herauskondensiert oder adsorptiv gebunden und das jetzt trockene Gas wieder in die Zuluftaufbereitung geführt. Die Anforderungen an die Anlagendichtheit und Reinigbarkeit sind in diesem Fall enorm.

Eine andere Möglichkeit besteht darin, den Coater druckstoßfest auszuführen und ihn mittels geeigneter Schnellschlussschieber gegenüber den Luftaufbereitungskomponenten im Falle einer Explosion zu trennen (s. Kapitel 4.2.6.6).

Die gebräuchlichste Methode besteht aber darin Explosionsquellen zu vermeiden. Dann müssen alle elektrischen Bauteile, welche in den gefährdeten Bereich eingebaut werden (z. B. Temperatursensoren, Drucksensoren, Antriebe, Ventilatoren etc.) für die dort herrschende Explosionskategorie ausgelegt sein. Mechanische Bauteile werden geerdet, und es werden nur leitfähige Kunststoffe verwendet. Durch Erdung in Verbindung mit leitfähigen Materialien wird erreicht, dass Ladungen abfließen können und es so nicht zu Funkenüberschlägen kommen kann.

4.2.9
Spezielle pharmazeutische Anforderungen – Reinigung

4.2.9.1 Manuelle Reinigung und Washing-in-Place

Die Reinigung von Produktionsanlagen ist genauso wichtig wie der Herstellungsprozess selbst. Im Allgemeinen wird zwischen drei Reinigungsoptionen unterschieden, die Übergänge sind fließend:

- Manuelle Reinigung
- Washing-in-Place (WIP)
- Cleaning-in-Place (CIP).

Wird das Equipment manuell gereinigt, sind keinerlei Waschdüsen und Wassereinläufe vorhanden. Das Reinigungspersonal reinigt die komplette Ausrüstung

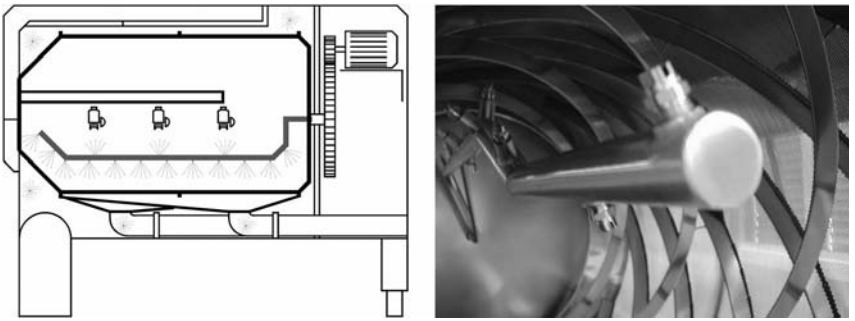


Abb. 4.2.58 Links: Reinigungsschema eines Trommelcoaters, rechts: Reinigungsdüsen auf rotierendem Arm in einer Coatingtrommel.

von Hand, bei neu installierten Anlagen findet man die manuelle Reinigung äußerst selten.

Ein guter Kompromiss sind Washing-In-Place-Systeme (WIP), sie sind häufig so beschaffen, dass alle produktberührten Oberflächen zumindest benetzt werden. Manuelle Nachreinigungsschritte sind hier durchaus erlaubt. Wichtiger Unterschied zur rein manuellen Reinigung ist, dass der Staub und damit auch Aktivstoff benetzt ist, wenn das Equipment zur Nachreinigung geöffnet wird. Das Reinigungspersonal wird nicht mehr durch lungengängige Aktivstoffe kontaminiert.

Die aus Reinigungssicht kritischen Maschinenkomponenten sollten vor dem Öffnen der Anlage vollständig benetzt sein. Bei der Wirbelschichtanlage sind das die Produktfilter und der Anströmboden. Beim Tablettencoater sind das Coatingtrommel und Sprüharm. Um diese optimal zu reinigen, reicht es nicht, Wasser durch die perforierte Trommel zu spritzen oder die Trommel in einem Sumpf aus Waschwasser zu drehen. Es muss mit Wasser im Inneren der Trommel gereinigt werden. Möglich sind feststehende Reinigungsdüsen auf dem Sprüharm oder eine drehende Reinigungslanze, welche sowohl Düsenarm und Trommelinnenfläche optimal reinigt (Abb. 4.2.58).

4.2.9.2 **Cleaning-in-Place-Systeme (CIP)**

Bei gut ausgerüsteten CIP-Systemen sind manuelle Eingriffe minimiert. Hier müssen nicht nur Trommelinnenflächen und Düsenarm, sondern auch das Gehäuse gereinigt werden. Ein CIP-Prozess läuft üblicherweise programmgesteuert in fünf Schritten ab:

1. Vorreinigung: grober Schmutz wird weggespült, verlorene Reinigung
2. Hauptreinigung mit Base, Reinigungswasser im Kreislauf mit Einwirkzeit
3. Hauptreinigung mit Säure, Reinigungswasser im Kreislauf mit Einwirkzeit
4. Nachspülen mit gereinigtem Wasser, verlorene Reinigung
5. Trocknen.

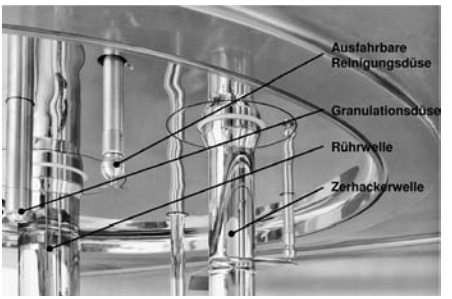


Abb. 4.2.59 Totraumfreie Dichtungen und Pop-up-Düsen im Deckel eines Ein-Topf-Granulierers.

Verlorene Reinigung bedeutet, dass das Reinigungswasser nur einmal durch die zu reinigende Anlage läuft und dann in den Gully geleitet wird. Vorreinigungen und WIP-Prozesse werden üblicherweise verloren durchgeführt; hier kommt es nur darauf an groben Schmutz wegzuspülen und/oder Oberflächen zu benetzten. Das Nachspülen –„final rinse“ – wird ebenfalls verloren durchgeführt. Auch hier ist es wichtig, alle Oberflächen zu benetzten und alle noch vorhandenen Rückstände wegzuspülen. Der final rinse wird mit gereinigtem voll entsalztem oder doppelt destilliertem Wasser durchgeführt. So kann mithilfe einer Leitfähigkeitsmessung im Abflusswasser auf die Sauberkeit der Anlage geschlossen werden.

Die Reinigung im Kreislauf wird durchgeführt, indem geringe Mengen (100–300 L) an Wasser in die zu reinigende Maschine gepumpt werden. Das Wasser wird dann für eine bestimmte Zeit durch die Reinigungsdüsen dieser Maschine umgepumpt. Bevor es in die Maschine gepumpt wird, werden Detergentien (z. B. Säure oder Lauge) zugesetzt und die Temperatur eingestellt.

Prozessanlagen, die mit einem CIP-System ausgerüstet sind, erfordern höchste Anforderungen an Konstruktion und Fertigung. Wichtige Merkmale von CIP-fähigen Anlagen sind: totraumfreie Dichtungen, hohe Ansprüche an Oberflächenbeschaffenheiten, Schweißnahtkontrollen der CIP-Medien führenden Leitungen und Pop-up-Düsen (pneumatisch ausfahrbare Reinigungsdüsen, Abb. 4.2.59)

4.2.9.3 **Trocknung von Coatern und Wirbelschicht**

Die Reinigung erfolgt üblicherweise bis zu den Reinigungsgrenzen, welche durch die Zu- und Abluftklappen in Coater und Wirbelschicht gegeben sind. In einigen besonderen Fällen kann die Reinigung die Abluftleitung und sogar den Abluftentstauber einschließen.

Nachdem Coater oder Wirbelschicht komplett gereinigt sind, werden sie mit heißer Prozessluft getrocknet. Hier ist Vorsicht geboten, denn während der ersten Trocknungsphase nimmt die Prozessluft viel Feuchtigkeit auf. Wenn sie nun durch den kalten Entstauber geführt wird, kann dort Wasser kondensieren.

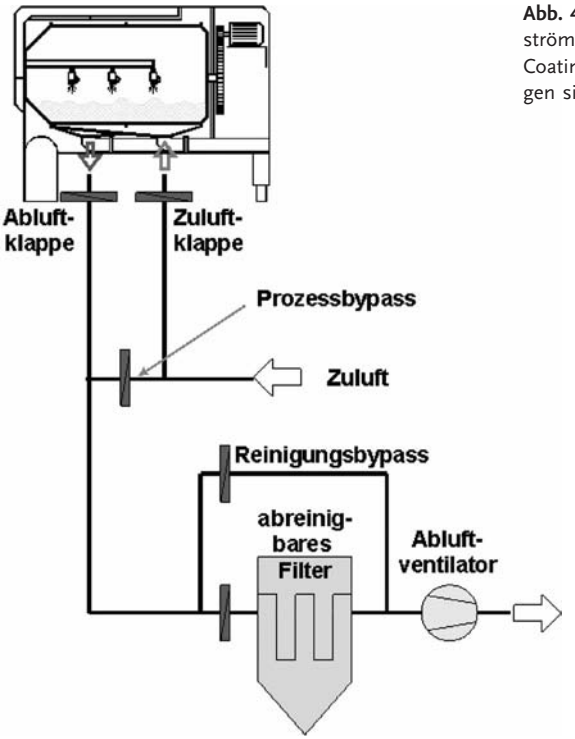


Abb. 4.2.60 Verteilung der Luftströme während der Trocknung von Coatinganlagen (Wirbelschichtanlagen sind analog zu betrachten).

Übliche Gewebe- oder Fließfilter werden dadurch zerstört, denn es bildet sich eine Kruste auf den Filterelementen, die nicht mehr abzureinigen ist. Also wird der Filter bei der Trocknung häufig mit einem Bypass umgangen (Abb. 4.2.60). Dies ist nur möglich, wenn die Abluftleitung bis zur Bypassklappe gereinigt wird oder wenn es akzeptiert werden kann, dass Produktstäube in die Umgebung gelangen. Produktstäube aus der Abluftleitung zwischen Reinigungsklappe in der Prozessmaschine und Bypassklappe am abreinigbaren Filter werden durch den Trockenluftstrom mitgerissen und gelangen in die Umwelt. Eine weitere Möglichkeit diese Problematik zu überwinden, besteht in der Heißgasbeimischung. Dazu wird die Prozessbypassklappe definiert geöffnet, um der feuchten Luft, welche die Prozessanlage verlässt, heiße und trockene Zuluft beizumischen. Dadurch wird die relative Feuchte der Abluft herabgesetzt und es besteht keine Gefahr der Kondensation im nachgeschalteten Entstauber (Abb. 4.2.60).

4.2.9.4 **CIP-Wasser-Aufbereitung**

Neben den Reinigungsdüsen, Ventilen und Rohrleitungen in den zu reinigenden Anlagen zählen auch die Wasseraufbereitung und die Steuerung des Reinigungsablaufs zum Umfang moderner Maschinenreinigungsanlagen. Die wesentlichen Komponenten einer solchen Wasseraufbereitungsanlage sind: Was-

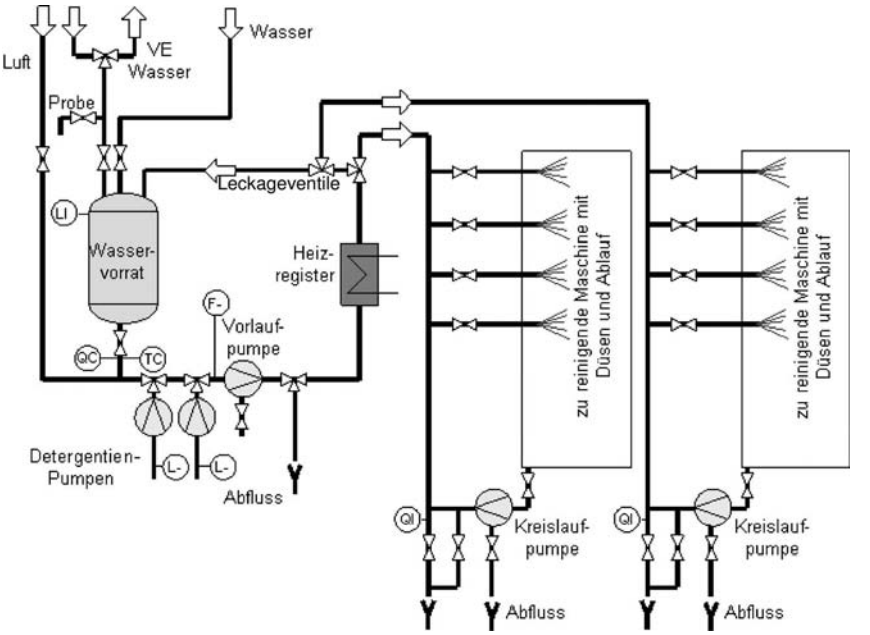


Abb. 4.2.61 Wasseraufbereitungsanlage zur Reinigung mehrerer Prozessmaschinen.

servorratstank, Wärmetauscher zu Wasseraufheizung, Umwälz- und Vorlaufpumpe sowie Pumpen zur Dosierung von Reinigungsmitteln (Abb. 4.2.61). Üblicherweise wird der Vorratstank für die Vorreinigung und die Hauptreinigungsschritte mit der benötigten Wassermenge gefüllt. Das Wasser wird mit der Vorlaufpumpe solange im Kreislauf wieder in den Vorratstank umgepumpt, bis Temperatur und Reinigungsmittelkonzentration die erforderlichen Werte haben. Anhand einer Leitfähigkeitsmessung kann die Reinigungsmittelkonzentration bestimmt werden. Der letzte Spülschritt erfolgt mit gereinigtem Wasser – meistens voll entsalztes (VE)-Wasser. Um mikrobiologischen Verunreinigungen der Wasseraufbereitungsanlage und des Rohrleitungsnetzes vorzubeugen, darf nach Reinigungsende kein Wasser mehr in der Anlage verbleiben. Alle Leitungen müssen so verlegt werden, dass sie leer laufen können. Wo das nicht möglich ist, müssen Entleerventile angeordnet werden. Häufig wird das „Leer-laufen-Lassen“ auch durch ein Freiblasen mit Druckluft unterstützt.

Es können im Normalfall mehrere Prozessmaschinen an eine Reinigungsanlage angeschlossen werden (Abb. 4.2.61). Wobei immer nur eine Prozessanlage zur Zeit gereinigt werden kann. Wichtige Vorraussetzung für das Anschließen von mehreren Anlagen ist die sichere Vermeidung von Cross-Kontaminationen. Dieses kann vermieden werden, indem an relevanten Stellen mit Leckageventilen gearbeitet wird und Wasser, das einmal in der Produktionsanlage war, niemals wieder in die Reinigungsanlage zurückgeführt wird. Leckageventile zeichnen sich durch doppelte Dichtungen aus, der Raum zwischen den Dich-

tungen (Leckageöffnung) ist zur Umgebung offen. Sobald eine Dichtung defekt ist, rinnt Wasser aus der Leckageöffnung und das Ventil muss überprüft werden, trennt aber weiterhin mit den nicht schadhaften Dichtungen die relevanten Stoffströme voneinander ab.

Nach der Reinigung wird das Wasser üblicherweise in eine Neutralisation geleitet, denn das mit Säure und/oder Lauge versehene Waschwasser muss neutralisiert werden, bevor es in die Kanalisation gelassen wird.

4.2.10
Spezielle pharmazeutische Anforderungen – Steuerung

4.2.10.1 Reproduzierbare Prozessführung

Pharmazeutische Produktionsanlagen (High-Shear-Granulierer, Wirbelschichtanlagen, Coater und Mischer) werden üblicherweise durch eine speicherprogrammierbare Steuerung (SPS) gesteuert. Die Prozessvisualisierung erfolgt mittels Computersystemen. Mit dem Visualisierungsprogramm werden alle Eingaben zur Steuerung und Regelung der Prozesse durchgeführt. Es bildet die Schnittstelle zum Bediener, weswegen es oft als Human Machine Interface (HMI) oder Operator Interface Terminal (OIT) bezeichnet wird.

Die Hauptaufgabe der Steuerung besteht sicherlich darin, reproduzierbare und dokumentierte Prozesse zu gewährleisten. Reproduzierbare Prozesse werden durch das Ablegen von Parametersätzen – den Rezepten, nach denen Produktionsbedingungen immer wieder gleich eingestellt werden können – erreicht.

Es kann zwischen drei Betriebsarten unterschieden werden:

- Einrichtbetrieb: oftmals nur für den Maschinenhersteller zugänglich; einzelne Antriebe oder Ventile können geschaltet werden; Produkt- und Maschinensicherheitsschaltungen sind außer Kraft gesetzt.
- Handbetrieb: Komplette Produktionsprozesse können durchgeführt werden. Alle Produkt- und Maschinensicherheitsschaltungen sind aktiv; eine Aufzeichnung von prozessrelevanten Daten erfolgt nicht.
- Chargenbetrieb: Es werden Rezepte erstellt, mit deren Hilfe Produktionsprozesse reproduzierbar und stets gleich durchgeführt werden können. Alle prozessrelevanten Eingaben und Daten werden aufgezeichnet und unter einer Chargennummer, die beim Start abgefragt wird, gespeichert. Zu einem Chargenbetrieb gehört auch ein Chargendatenmanagementsystem, mit den Chargedaten angesehen, gedruckt oder auf anderen angeschlossenen Datenträgern gespeichert werden können.

Am Beispiel des Coaters, soll kurz die Funktionsweise von Rezepten erläutert werden. Der Coatingprozess kann in mehrere Unterprozesse, die Zyklen, aufgeteilt werden. Coatingrezepte beinhalten die Zyklen Aufwärmen, Coating, ggf. Zuckerdragieren, Trocknen und Abkühlen. Ein typischer Coatingzyklus mit Regelung einer konstanten Ablufttemperatur ist wie folgt aufgebaut (Tabelle 4.2.3).

Die Weitersprungbedingung gibt an, wann dieser Zyklus beendet ist und der nächste aufgerufen wird. Die Einstellungen Suspensionsmassenstrom, Luft-

Tabelle 4.2.3 Typischer Coatingszyklus

Weitersprungkriterion	Aufzutragende Suspensionsmenge	kg
Einstellungen	Suspensionsmassenstrom	g/min
	Luftvolumenstrom	m^3/h bei Normbedingungen
	Taupunkttemperatur	°C
	Ablufttemperatur	°C
	Formierluftdruck	mbar
	Zerstäuberluftdruck	mbar
	Trommeldrehzahl	UpM
Sicherheitsparameter	Unterdruck in der Trommel	Pa
	maximale Zulufttemperatur	°C
	maximale Ablufttemperatur Sprühen	°C
	minimale Ablufttemperatur Sprühen	°C

volumenstrom, Taupunkttemperatur, Ablufttemperatur, Zerstäuberluftdruck, Formierluftdruck und Trommeldrehzahl werden entsprechend den Vorgabewerten vom System eingeregelt. Der Sicherheitsparameter Unterdruck in der Trommel gilt der Bedienersicherheit. Durch die vorgegebene Ablufttemperaturregelung versucht der Regler gerade beim Aufheizen oder bei Sprühbeginn, die vorgegebene Solltemperatur schnell zu erreichen, indem die Zulufttemperatur erhöht wird. Da die Zuluft direkt mit dem Tablettenbett in Kontakt tritt, müssen temperaturempfindliche Substanzen vor zu hoher Zulufttemperatur geschützt werden. In den Nicht-Coating-Zyklen kann die Trommeldrehzahl auch im Intervallbetrieb eingestellt werden. Dies ist besonders während der Aufheizphase wichtig, da hier die Tabletten noch sehr empfindlich gegen mechanische Belastungen sind. Durch die Sicherheitsparameter „minimale und maximale Ablufttemperatur" kann der erlaubte Temperaturbereich für das Sprühen eingestellt werden. Im Chargenprotokoll werden alle Parameter mit Soll- und Istwerten während des Chargenbetriebs gespeichert. Auch Reinigungsprozesse werden häufig mithilfe von Reinigungsrezepten durchgeführt. So kann sichergestellt werden, dass zu jedem Produkt die optimalen Reinigungsbedingungen (Temperatur, Detergentienkonzentration, Einwirkzeiten usw.) wiederholt werden können. Auch Reinigungsvorgänge werden dann protokolliert.

4.2.10.2 **Bedienerebenen**

Häufig werden bis zu fünf verschiedene Bedienerebenen mit unterschiedlichen Berechtigungen realisiert:

- Bediener: kann Chargenbetrieb starten und beenden, kann Reinigungs- und Rüstfunktionen aktivieren
- Meister: wie Bediener, kann zudem Änderungen der Parameter im Chargenbetrieb durchführen, hat Zugriff auf den Handbetrieb

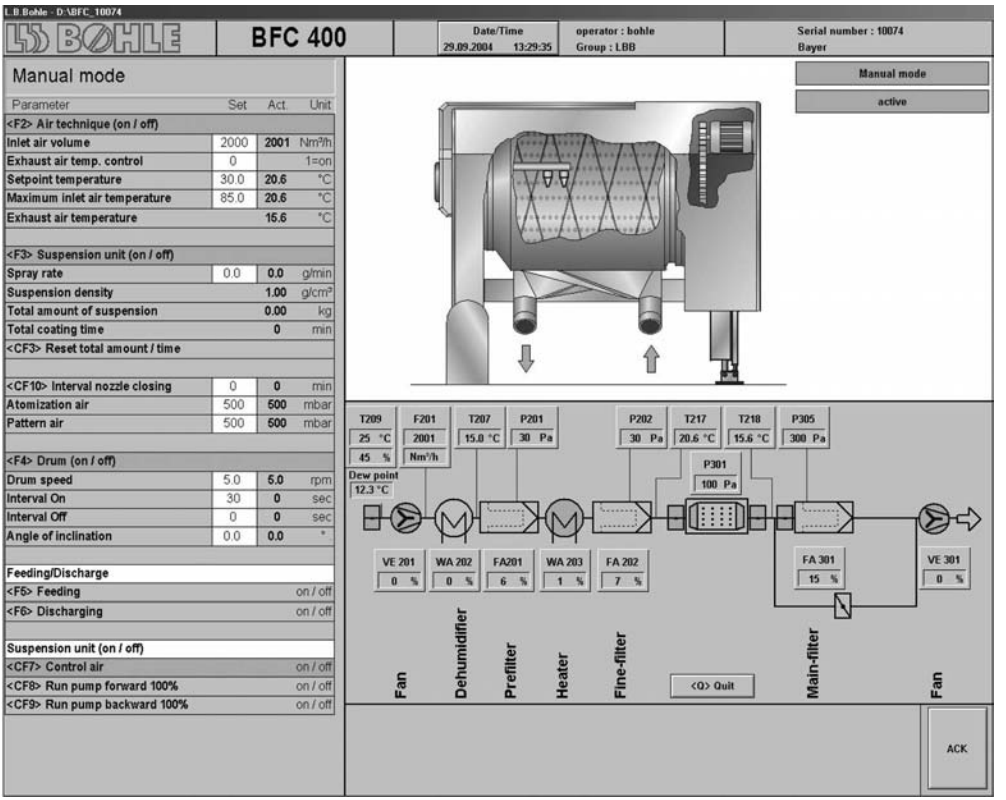


Abb. 4.2.62 Prozessvisualisierung am Beispiel eines Coaters, oben: Kopfzeile mit Angabe des aktiven Bedieners, links: Eingabefeld für Sollwerte mit Anzeige der Istwerte, rechts oben: schematische Maschinendarstellung mit allen aktiven Komponenten (grün); rechts unten: Fließbild mit zusätzlichen Prozessinformationen, ganz unten: reserviertes Feld für Fehler und Meldungen

- Ingenieur: kann Handbetrieb, aber keinen Chargenbetrieb starten, hat Zugriff auf Kalibrierfunktionen und kann Regleroptimierungen durchführen
- Pharmazeut: wie Meister, kann zudem Rezepte erstellen und freigeben (üblicherweise werden Rezepte einmal erstellt und werden dann von einer zweiter Person mit gleichen Rechten kontrolliert und freigegeben)
- Supervisor: mit Administratorechten ausgestattet, hat Zugriff auf das Betriebssystem.

Die Anzahl der Bedienerebenen und die jeweiligen freigegebenen Funktionen seien an dieser Stelle nur beispielhaft aufgeführt. Pharmazeutische Unternehmen haben hier oft eigene Standards, die vom Vorgestellten abweichen können. Daher ist es im Rahmen der Programmierung der Benutzerebenen sinnvoll, jedem Bedienerlevel alle möglichen Funktionen zuordnen zu können.

Die vollautomatisierten Prozesse benötigen in der Regel keine ständige Überwachung durch das Bedienpersonal, das zudem häufig vergisst, sich vom System abzumelden. So ist eine weit verbreitete Forderung, den aktiven Bediener nach einer bestimmten Zeit (z. B. 10 min) automatisch auszuloggen.

4.2.10.3 **Chargenprotokoll**

Mit der Chargendokumentation wird belegt, dass der Herstellungsprozess gemäß Herstellungsprotokoll abgelaufen ist. Es werden alle prozessrelevanten Parameter protokolliert. Wobei prozessrelevant den verfahrenstechnischen und organisatorischen Herstellungsprozess einbezieht. Chargennummer, Datum und angemeldeter Bediener sowie Maschinengröße und Name des Unternehmens bilden den allgemeinen Teil der Chargendokumentation. Weiterhin sollte der zeitliche Verlauf der wichtigsten Verfahrensparameter aufgeführt sein. (Beim Coater sind dies z. B. Trommeldrehzahl, Zerstäuberluftdruck, Formierluftdruck, Luftmenge, Zulufttemperatur, Ablufttemperatur, Sprühmassenstrom und Gesamtauftragsmenge.) Sind während des Prozesses Änderungen der voreingestellten Parameter nötig, sind diese ebenfalls mit altem und neuem Sollwert sowie mit dem verantwortlichen Bedienernamen zu protokollieren. Alle Alarmmeldungen und Unterbrechungen sind ebenfalls zu protokollieren.

Das Chargenprotokoll wird üblicherweise ausgedruckt, durch die verantwortliche Person unterschrieben und archiviert. Die Archivierung kann auch elektronisch erfolgen. Dazu sind Zugangs- und Sicherungssysteme, welche die Daten vor unerwünschtem Zugriff sichern und die Protokolle mit einer elektronischen Signatur verbinden (es wird nicht mehr handschriftlich unterschrieben) nötig. Die eigentliche Datensicherung erfolgt dabei meist auf Prozessleitsystemen und nicht mehr über die untergeordneten Anlagencomputern.

4.2.11 **Literatur**

4.2.1 Arratia PE, Duong N-H, Muzzio FJ, Godbole P, Lange A, Reynolds S (2005) Characterizing mixing and lubrication in the Bohle Bin Blender. Powder Technology 161:202–208

4.2.2 Khakhar DV et al. (1997) Transverse flow and mixing of granular materials in a rotating cylinder. Phys Fluids 9:31–43

4.2.3 Alexander A, Sudah O, Arratia P, Goodrich C, Alani L, Muzzio F (2004) Performance of bin Blenders, Part 2 of 3. Pharm Tech, July 2004:56–68

4.2.4 Alexander A, Sudah O, Arratia P, Reynolds S, Muzzio F (2004) Performance of bin Blenders, Part 3 of 3. Pharm Tech Sep 2004:54–74

4.2.5 Rudolf Voigt (1993) Pharmazeutische Technologie; 7. Aufl. Ullstein Mosby, Berlin

4.2.6 Anderson C (2005) IPC Blend Uniformity Testing, NIR Conference 2005; Near InfraRed Spectroscopy for the Pharmaceutical Industry, 13.–14. September 2005, Heidelberg, Germany

4.2.7 Lit. Paten PM, Europäisches Patent 0274629, Schwerkraftmischer

4.2.8 Storz E (1999) Mixing studies with a new laboratory mixer, University of Bonn, Institue of Pharmaceutical

Technology, unveröffentliche Diplomarbeit
4.2.9 Guidance for Industry, PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance; U.S. Department of Health and Human Services, FDA, CDER, CVM, ORA, September 2004
4.2.10 Bauer, Frömming, Führer (1997) Pharmazeutische Technologie, 5. Aufl. Govi-Verlag, Frankfurt
4.2.11 Parikh DM (2005) Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, 2. Auflage. Taylor & Francis, London, New York, Singapore
4.2.12 Thies R (1999) Schmelzpelletierung eines hygroskopischen Arzneistoffes in einem Schnellmischer, Dissertation, Kiel
4.2.13 Dries van de K, Vegt de OM, Girard V, Vromans H (2003) Granule breakage phenomena in a high shear mixer; influence process and formulation variables and consequences on granule homogeneity. Powder Technol 133:228–236
4.2.14 Holm P, Schaefer T, Larsen C (2001) End point detection in a wet granulation process. Pharm Dev Technol 2001:181–192
4.2.15 Leuenberger H (1982) Granulation, new techniques. Pharm Acta Helv 57:72–82
4.2.16 Stahl H (1953) Manufacturing effervescent tablets. Pharm Technol 15:25–28
4.2.17 Wurster DE, US-Patent 2.648.609
4.2.18 Thies J, Pharmazeutische Industrie; Thies J (2001) Steigerung der Effizienz beim Filmcoating. Pharm Ind 63; 9:989–991
4.2.19 Bauer et al. (1988) Überzogene Arzneiformen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart
4.2.20 Cole GJ, Hogan M, Aulton M (1995) Pharmaceutical Coating Technology. Taylor & Francis Ltd,London
4.2.21 Directive 94/9/EC of European Parliament and Council of 23 March 1994 on the approximation of the laws of the Member states concerning equipment and protective systems intended for use in potentially explosive atmospheres
4.2.22 Lit. VAGAS Patent, Europäisches Patent 0668478, Schnellmischer

4.3
Produktion flüssiger und halbfester Arzneiformen

Reinhold Bucher und Ralph Diodone

4.3.1
Homogenisatoren, Dispergiersysteme, Prozessanlagen

4.3.1.1 Bedeutung der Produktionsanlage im Prozessablauf bei der Herstellung

Die gestiegenen wirtschaftlichen, wie auch technologischen Anforderungen im Bereich der Pharmaindustrie bedingen den Einsatz von noch effizienteren Anlagen und Maschinen für die verschiedenen Herstellverfahren entweder in Batch- oder in Konti-Prozessen.

Produktivität, Herstellzeiten, Produktqualität, Bedienungskomfort, Reinigbarkeit oder Umweltverträglichkeit spielen in zunehmenden Maße eine dominante Rolle bei der Entscheidung für eine Neuanlage im Pharmabereich.

Nicht nur bei Lohnherstellern werden immer mehr Multifunktionsanlagen und Komponenten verlangt, um die Flexibilität hinsichtlich Produktumstellung, Prozessführung oder auch Batchvolumina zu verbessern.

Hauptziel eines wirtschaftlichen Herstellverfahrens ist die Prozessführung in möglichst wenig Anlagenkomponenten und Reaktoren bei gleichzeitig höchster Produktqualität. Um die Produktivität von Prozessanlagen zu steigern, ist eine möglichst geringe Herstell- und Reinigungszeit erforderlich.

Die Produktionsanlage nimmt bei der Herstellung von flüssigen und halbfesten Arzneiformen die zentrale Rolle ein. In der Vakuum-Prozessanlage werden die unterschiedlichen Ausgangsmaterialien, welche in flüssiger und fester Form vorliegen können, zur abfüllbereiten Arzneiform verarbeitet. Die Anforderungen an die Prozessanlage, die für die Herstellung von Arzneiformen verwendet werden soll, werden vor der Neuanschaffung einer solchen Anlage in einem Lastenheft des Kunden festgelegt.

Bei den Anlagen zur Herstellung von pharmazeutischen Produkten werden in der Regel Multifunktionsanlagen eingesetzt; dadurch resultiert eine hohe Flexibilität. Moderne Prozessanlagen von diesem Typ werden heute größtenteils automatisiert betrieben und verfügen über eine elektronische Chargenprotokollierung.

Aufgrund der gefragten Flexibilität der Anlagen kann in der Regel eine Vielzahl von verfahrenstechnischen Grundoperationen an einer Prozessanlage durchgeführt werden.

Die Herstellung von Pharma-, Kosmetik- oder auch allgemeinen Chemieprodukten besteht aus einer Abfolge von mehreren hintereinandergeschalteten Einzelschritten, die auch miteinander verknüpft sein können. Die Reihenfolge der einzelnen Prozessschritte ist dabei in der Regel produktabhängig und kann nur in einem engen Rahmen abgeändert werden ohne die Produkteigenschaften und -qualität zu verändern.

Wünschenswert ist auch die Herstellung in möglichst wenigen Prozessbehältern und Anlagenkomponenten. Allgemein können die verschiedenen Herstellverfahren in die im Folgenden erläuterten verfahrenstechnischen Grundoperationen unterteilt werden.

4.3.1.2 **Homogenisieren**

Grundsätzlich können in den Vakuum-Prozessanlagen alle Produkte verarbeitet werden, die pumpfähig sind, d. h. mithilfe von Ablassventilen aus dem Reaktor ausgetragen werden können.

Zur großräumigen Vermischung (Makrovermischen) ist bei höherviskosen Produkten stets ein Verdrängungsrührorgan erforderlich, welches das Produkt durch eine Art Schaufelwirkung vor dem Rührblatt mechanisch verschiebt und zwangsweise umwälzt. Hierzu bieten sich wandgängige Rührorgane mit geringer Umfangsgeschwindigkeit an. Sinnvoll ist gleichzeitig die Ergänzung mit Wandabstreifern, die eine permanente Reinigung und Grenzschichterneuerung an der Reaktorwand sicherstellen.

Für niedrigviskose Medien genügt in der Regel ein schnelllaufendes Rührorgan mit hydrodynamischer Fernwirkung, womit durch Impulsübertragung vom Rührblatt aus die Flüssigkeit in Bewegung gehalten wird. Die Fluidbewegung

ist in der Regel hochturbulent, sodass eine intensive Vermischung auch in kleinen Zonen sehr schnell stattfindet (Mikrovermischung).

Eine gleichmäßige Produktdurchmischung kann insbesondere bei thermisch sensiblen Produkten eine gravierende Prozesszeitverkürzung zur Folge haben und gewährleistet eine gleichbleibende Chargenqualität.

In vielen Einsatzfällen der chemischen und pharmazeutischen Industrie wird mit einer flüssigen Vorlage im Behälter begonnen, der nur zu einem Bruchteil damit gefüllt ist. Erst in den folgenden Schritten wird durch Zugabe von weiteren Edukten das endgültige Batchvolumen erreicht. Somit besteht die Zusatzforderung, auch geringe Vorlagemengen und entsprechend beim anschließenden Produktaustrag auch geringe Restmengen vollständig zu durchmischen. Hierfür müssen geeignete Bodenrührorgane eingesetzt werden.

4.3.1.3 **Pulverdosierung**

Eine sehr effiziente Möglichkeit zur Einbringung von Trockenkomponenten bietet die unter Vakuum zu betreibende Einsaugung über eine Umwälzleitung oder ein Ventil am Behälterboden direkt in die Flüssigkeit. Durch die sofortige Benetzung der trockenen Pulver mit der flüssigen Vorlage, unmittelbar während der Dosierphase, ist eine verkürzte Dosierzeit bei gleichzeitig staubarmer Fahrweise möglich. Die Auflösung von Pulver-Restklumpen wird mit einem nachgeschalteten Homogenisiervorgang bewältigt, der eine effiziente und vollständige Dispergierung der Agglomerate sicherstellt.

Wird das Pulver stattdessen auf der Oberfläche zugegeben, entsteht ein wesentlich höherer Staubanteil durch Luftverwirbelungen, was zu Ablagerungen von Pulverschichten an der Behälterinnenwand führen kann. Die Dosierung ist wesentlich erschwert und die Dosierzeiten sind deutlich länger als bei einem automatisch ablaufenden Pulvereinzug mit Vakuumbedingung. Für klebrige Pulver besteht häufig die Gefahr, dass sich bei unzureichender Benetzung Wandablagerungen aufbauen können, die nur unter erschwerten Bedingungen, meist ausschließlich auf mechanischen Wege, wieder entfernt werden können.

4.3.1.4 **Dispergieren, Deagglomerieren und Emulgieren**

In der Regel wird beim Eintrag von Feststoffen – entweder als Trockenpulver oder als Vorlagesuspension – auch ein gewisser Anteil an Feststoff eingebracht, der noch in Klumpen- oder Agglomeratform vorliegt. Mit einer geeigneten Dispergiervorrichtung werden bei mehrmaligem Durchlauf der Grobanteile durch die Zone hoher Scherkräfte die Agglomerate aufgebrochen, bis schließlich die Feststoffe in entsprechend kleiner Kornform vorliegen.

Als geeignete Vorrichtungen zur Erzeugung hoher Scherkräfte können zum einen Dissolverrührwerke (Dissolverscheiben, Zahnscheiben, Berndscheiben) oder für höhere Anforderungen hinsichtlich der Kornfeinheit Zahnkranz-Dispergiereinheiten oder auch Zahnkolloidmühlen eingesetzt werden.

Bei den Dissolverrührwerken wird durch ein schnelllaufendes Rührwerk ein lokal sehr hohes Scherfeld an den scharfkantigen Spitzen der Dissolverscheibe erzeugt. Durch direkten Rührorgan/Partikel-Kontakt oder durch hohe hydrodynamische Scher- und Druckkräfte werden die Agglomerate zerteilt.

Bei den Zahnkranz-Dispergiereinheiten oder der Zahnkolloidmühle wird das Produkt zwangsweise durch den Scherspalt zwischen einer Stator- und Rotoreinheit hindurchgefördert. Je nach Nutengeometrie werden durch das Wechselfeld aus Druck- und Scherkräften die Feststoffagglomerate zerkleinert.

Da die Scherkräfte wesentlich höher sind als bei einer Dissolverscheibe, lassen sich folglich auch deutlich kleinere Kornverteilungen erzielen.

Was für die Zerkleinerung von Feststoff gilt, lässt sich auch auf ein Zweiphasensystem aus zwei nicht ineinander mischbaren Flüssigkeiten übertragen. Somit lassen sich mit den o. g. Dispergiervorrichtungen ebenfalls flüssig/flüssig Emulsionen herstellen.

4.3.1.5 **Wärmeübergang**

Findet im Prozessbehälter eine endotherme oder exotherme Reaktion statt oder muss im Verlauf des Herstellprozesses die Produkttemperatur verändert werden, so muss über eine Wärmetauscherfläche die erforderliche Wärmemenge zu- bzw. abgeführt werden.

In der Praxis haben sich innen liegende Wärmetauscherschlangen nicht bewährt, da die Gefahr von Totzonen, stagnierender Fluidströmung oder Produktanhaftungen sehr hoch ist. Der Reinigungsaufwand und der Verlust durch Restprodukte beim Entleeren sind deutlich höher. Daher wird der Wärmeaustausch in der Regel durch die Behälteraußenwand (Zylinderteil und Bodenbereich) geführt.

Je höher die Strömungsgeschwindigkeit des Produkts an der Behälterwand ist desto besser ist der Wärmeübergang, ausgedrückt als Wärmedurchgangszahl k in $W/m^2 K$. Für hochviskose Medien oder Produkte mit einer Fließgrenze muss zusätzlich zur Intensivierung des Wärmeübergangs die Flüssigkeitsgrenzschicht permanent erneuert werden. Hierfür werden Wandabstreifer eingesetzt, die bei geringer Umfangsgeschwindigkeit das Produkt von der Behälterwand mechanisch abschaben.

4.3.1.6 **Produktentlüftung/Entgasung**

Die meisten Edukte und vor allem Pulver haben einen mehr oder weniger großen Gasanteil, der mit in die Anlage eingetragen wird. Bei zahlreichen Herstellprozessen ist jedoch ein Gasanteil, insbesondere der Sauerstoffanteil, unerwünscht. Während des Dispergiervorgangs wird zugleich auch der Gasanteil in viele Mikroblasen fein dispergiert. Daher muss mithilfe von Entgasungseinrichtungen dieser Gasanteil bis auf ein vorgeschriebenes Maß reduziert werden.

Die Anwesenheit von Sauerstoff im Endprodukt führt in vielen Fällen zu einer Produktverschlechterung und erheblichen Qualitätsverlusten bis zum Ausschuss des Produkts.

Verfahrenstechnisch wird der Entgasungsvorgang durch eine permanente Grenzschichterneuerung der Flüssigkeit unterstützt. Nur in der Nähe der freien Flüssigkeitsoberfläche kann ein Aufplatzen von Gasblasen und damit ein Entweichen des Gases stattfinden. Durch ein vorhandenes Vakuum im Prozessbehälter werden zum einen die Gasblasenvolumina wesentlich vergrößert, zum anderen die Aufstiegsgeschwindigkeiten der Gasblasen erhöht und somit der Austausch von Gasblasen in den Dampfbereich über der Flüssigkeit beschleunigt.

In moderne Produktionsanlagen wird das Vakuum durch eine Wasserringpumpe oder ähnliches generiert. Die Vorteile einer Vakuum-Prozessanlage liegen somit zum einen beim vereinfachten Zuführen von Rohstoffen mittels Vakuum in die Anlage und zum anderen in der Fähigkeit, im Prozess einen gezielten Entlüftungsschritt vorzuschreiben, um die gewünschte Dichte bzw. Sauerstoffkonzentration im Produkt zu erreichen.

Eine optimierte Prozessführung ist nur in der Kombination der einzelnen verfahrenstechnischen Grundoperationen möglich und führt nur dann zu einer reduzierten Batch- oder Herstellzeit bei gesteigerter Produktqualität.

Als Grundlage für die sichere Auslegung der Produktionsanlage ist daneben die Beherrschung zuverlässiger Scale-up-Regeln notwendig, d. h. die Hochrechnung von Laborergebnissen auf den Produktionsmaßstab.

4.3.1.7 **Beschreibung des Geräts, der Maschine und der Anlage**

Das Mischen und Emulgieren zählt in der Verfahrenstechnik zu den Grundoperationen und umfasst das Zusammenbringen verschiedener Komponenten unter Zugabe von Dispergiermitteln oder Emulgatoren. In der Praxis werden dazu unterschiedliche Herstellmethoden angewandt. Allerdings bestimmen steigende Ansprüche an die Produkte (z. B. Lagerhaltung, Lagerstabilität, Sterilität etc.) immer stärker die Prozessanforderungen und somit die Auslegung der Produktionsanlagen.

Moderne Prozessanlagen zur Herstellung flüssiger und halbfester Arzneiformen bestehen aus einem temperierbaren Arbeitsbehälter, in welchen ein Homogenisator sowie ein Rührwerk als zentrale Mischorgane zur Mikro- bzw. Makromischung integriert sind. Weitere Hilfsaggregate wie Vakuumpumpe, Deckelheber oder Austragspumpen sind oftmals integriert. Messsonden zum Erfassen von Temperatur, Druck, pH-Wert und Leitfähigkeit dienen zur Steuerung und Prozessdokumentation. Zum Betreiben der Prozessanlage sind verschiedene Vorlagen oder Zuführungen für die Rohstoffe entweder direkt an den Arbeitsbehälter der Prozessanlage oder unmittelbar am Homogenisator angebracht.

Für den Arbeitsbehälter einer Prozessanlage sind unterschiedliche Geometrien denkbar, welche unterschiedliche Qualitäten bezüglich Abstreifbarkeit, Entleerbarkeit und Minimalvolumen aufweisen. Ausgehend von einem zylindrischen Behälter ergeben sich für den Behälterboden folgende Geometrien: Flachboden, Konusboden, Klöpperboden und Schrägboden (weitere Geometrien sind denkbar, werden hier jedoch nicht betrachtet). Durchgesetzt haben sich auf-

grund der guten Abstreifbarkeit und Entleerbarkeit vor allem die zylindrischen Behälter mit Konus- oder Klöpperboden (Abb. 4.3.1).

Bei der Auslegung des Arbeitsbehälters der Prozessanlage sind verschiedene Varianten, wie in Abb. 4.3.2 aufgezeigt, denkbar. Bei der einwandigen Ausführung ist keine Temperaturkontrolle möglich, bei der mit z. B. Steinwolle isolierten einwandigen Ausführung ist ebenfalls keine Temperaturkontrolle möglich, allerdings besteht ein verzögerter Wärmeaustausch mit der Umgebung. Ausführungen mit Doppelmantel, mit oder ohne Isolierung durch Steinwolle sind universell zum Temperieren des Inhalts einsetzbar. Ist der Arbeitsbehälter von einem Doppelmantel umfasst, können in diesem unterschiedliche Medien zum Heizen (Dampf, Heißwasser oder Thermoöl) oder Kühlen (Stadtwasser, Sole) zirkulieren. Die Druckfestigkeit des Doppelmantels liegt in der Regel bei 3–6 bar.

Entsprechend dem Behälterboden gibt es auch für den Behälterdeckel verschiedene Lösungsansätze, wie in Abb. 4.3.3 ersichtlich. Dabei zeigt sich, dass der Klöpperdeckel aufgrund der besseren Reinigbarkeit und Druckfestigkeit dem Flachdeckel und dem konisch ausgeführten Deckel überlegen ist. Zur Herstellung von sterilen Arzneimitteln ist eine Druckfestigkeit im Innenraum von min. 2,5 bar, entsprechend 127 °C, notwendig.

Zum makroskopischen Mischen ist im Innern des Behälters ein Rührorgan angebracht. Verschiedene Ausführungen dieses Mischorgans, entsprechend den

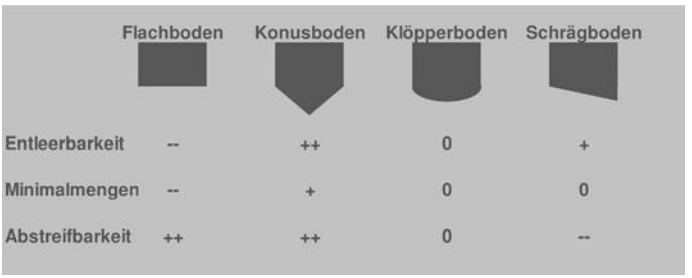


Abb. 4.3.1 Verschiedene Ausführungen des Behälterbodens.

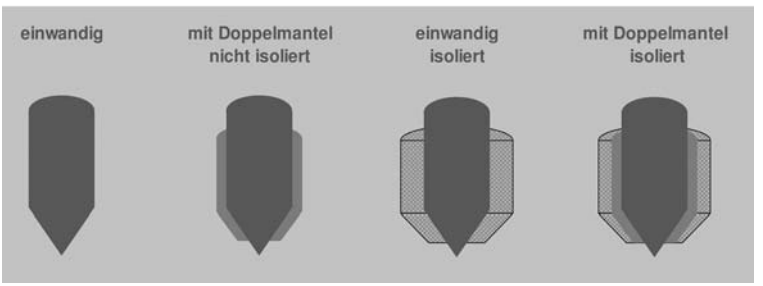


Abb. 4.3.2 Verschiedene Behälterausführungen am Beispiel eines zylindro-konischen Behälters.

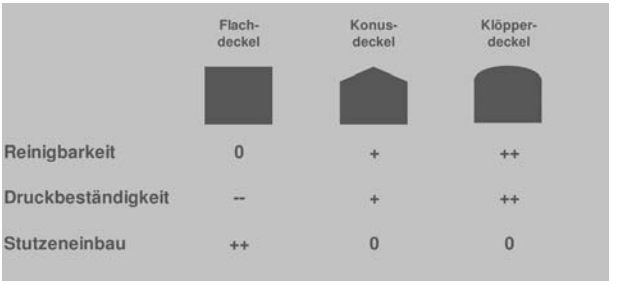


Abb. 4.3.3 Eigenschaften verschiedener Behälterdeckelausführungen.

unterschiedlichen Anforderungen der herzustellenden Produkte, mit unterschiedlichen Geometrien sind denkbar. Generell können diese eine der drei folgenden Gruppen zugeordnet werden: zentrisch angebrachter Rührer ohne Strömungsbrecher, zentrisch angebrachter Rührer mit statischem oder dynamischem Strömungsbrecher sowie koaxial angetriebene Rührer mit Gegenläufer.

Unmittelbar mit den Armen des Rührers verbunden ist das Abstreifersystem, welches durch kontinuierliches Abstreifen des Produkts von der Innenseite des Behälters für Durchmischung und einen besseren Wärmeübergang sorgt. Die Abstreifer bestehen aus produktkompatiblem Kunststoff und können je nach Bauart mittels Federdruck oder durch den Produktdruck senkrecht zur sich bewegenden Fläche des Abstreifers an die Innenwand des Behälters geführt werden. Reversierbar arbeitende Abstreifersysteme (produktgeführt) sind ebenfalls erhältlich.

Die mikroskopische Mischung wird in diesen Anlagen durch schnelllaufende Zahnkranz-Dispergiereinheiten gewährleistet. Diese Einheiten, allgemein auch Homogenisator genannt, sind ein wesentliches Charakteristikum der Anlagen zur Herstellung von Emulsionen und Dispersionen. Bei den Werkzeugausführungen der Zahnkranz-Dispergiereinheiten werden unterschiedliche Geometrien realisiert. Folgende Punkte geben die wesentlichen Unterschiede wieder: Spaltmaß der Verzahnung von Rotor und Stator, Spaltmaß zwischen Rotor und Stator, multiple radiale bzw. axiale Anordnung der Werkzeuge.

In neueren Entwicklungen wird neben dem Rotor auch der Stator dynamisch betrieben. Dadurch können gegenläufige Umfangsgeschwindigkeiten von über 75 m/s erreicht werden, die eine Energiedichte bereitstellen können, welche im Bereich von Hochdruckhomogenisatoren liegt. Abbildung 4.3.4 zeigt den Querschnitt einer koaxial angetriebenen Zahnkranz-Dispergiereinheit. Die Kenndaten dieses Homogenisators zeigen eine mehrfache radiale Verzahnung von grob nach fein. Das Spaltmaß zwischen Rotor und Stator beträgt 0,5 mm.

Neben Homogenisatoren auf Basis von Zahnkranz-Dispergiereinheiten sind auch Hochdruckhomogenisatoren und in einigen Fällen Ultraschall-Homogenisatoren im Einsatz, welche allerdings häufig den Prozessanlagen als letzter Prozessschritt nachgeschaltet sind.

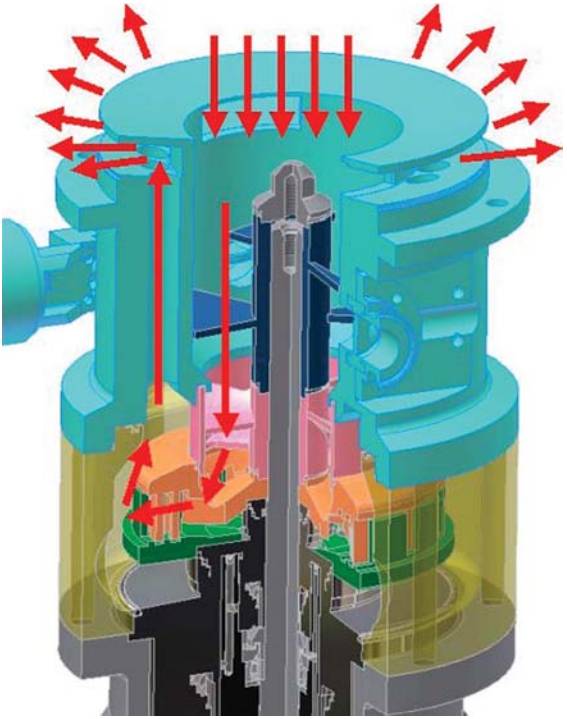


Abb. 4.3.4 FrymaKoruma Homogenisator mit Koaxialantrieb; die roten Pfeile geben den Produktstrom wieder.

4.3.1.8 Spezifische pharmazeutische Anforderungen an die Anlage

Mischen und Emulgieren zählen in der Verfahrenstechnik zu den Grundoperationen und umfassen das Zusammenbringen verschiedener Komponenten unter Zugabe von Dispergiermitteln oder Emulgatoren. In der Praxis werden dazu unterschiedliche Herstellmethoden angewandt. Wie bereits erwähnt, bestimmen steigende Ansprüche an die Produkte immer stärker die Prozessanforderungen und somit die Auslegung der Produktionsanlagen.

Die von den Behörden und Organisationen herausgegebenen GMP-Vorschriften (Good Manufacturing Practice) sind in der pharmazeutischen Industrie seit Jahren anerkannt, werden jedoch häufig noch durch zusätzliche Forderungen der Hersteller ergänzt. Strengere Produktauflagen, besonders hinsichtlich Bakteriologie und Hygiene, sind bei der Herstellung pharmazeutischer Produkte zwingend notwendig geworden. Dies wird sich auch in Zukunft weiter verschärfen.

Die Produktvielfalt für die Herstellung unter sterilen oder aseptischen Bedingungen ist sehr groß und reicht von Wundsalben und oralen Suspensionen bis hin zu Augensalben und Impfstoffen. Einfache und komplexe Produktionsanlagen in der Pharmatechnik – insbesondere im Sterilbereich – haben gemeinsam, dass Kontaminationen jeglicher Art ausgeschlossen werden müssen. Bevor allerdings eine Prävention möglich ist, müssen die Ursachen erkannt und definiert

werden. Grundsätzlich kann man die Kontaminationsursachen in vier Hauptgruppen (4 M) aufteilen:

1. Mensch
2. Maschine
3. Material (Rohstoffe)
4. Methode.

Die Faktoren „Mensch", „Material" und „Methode" sind in der Regel Sache des Anwenders, während sich der Maschinenlieferant in den meisten Fällen auf das Problem „Maschine" beschränkt. Ausnahmen wie z. B. bei „Turn-Key"-Projekten bleiben vorbehalten.

Die Anforderungen an den Maschinenbereich für eine sterile Prozessanlage zur Herstellung von pharmazeutischen Produkten werden im Folgenden näher erörtert.

Unter Sterilisation wird das Abtöten aller Vegetativ- und Dauerformen von pathogenen und apathogenen Mikroorganismen und gleichzeitig die Inaktivierung von Enzymen definiert. Im pharmazeutischen Bereich sind mehrere Methoden in Gebrauch: Dampfsterilisation, Sterilisation mit trockener Hitze, Sterilisation mit mikrobioziden Gasen (z. B. Ethylenoxid) sowie die Sterilisation mit Strahlen (γ-Strahlen) usw. In der Praxis wird bei der Sterilisation von Prozessanlagen die Wasser-Sattdampf-Variante bei einer Temperatur von 121 °C und 2 bar für mindestens 15 min verwendet.

Hierbei werden die Bakterien, Sporen und Enzyme im Wesentlichen durch Proteindegenerierung auf Dauer inaktiviert. Da die Einwirkzeit des Wasserdampfs auf die Wirksamkeit der Keimabtötung eine entscheidende Rolle spielt, wird der D-Wert (Dezimalreduktionszeit; engl. = DRT Decimal Reduction Time) als diejenige Zeit angegeben, in der eine bestimmte Bakterienpopulation auf 1/10 reduziert wird.

Die Sterilisation einer Prozessanlage mit Wasserdampf (gespannt und gesättigt) kann wie folgt durchgeführt werden. Während der Aufheizphase bleibt die Behälterbelüftung offen, damit die Luft aus dem Innenraum entweichen kann. Sobald ein kräftiger Dampfstrahl austritt, bleibt das Ventil noch für einige Minuten geöffnet, sodass die Restluft den zu sterilisierenden Behälter verlässt. Alternativ kann der Prozessbehälterinnenraum vor dem Bedampfen evakuiert werden. Bei anschließend geschlossenem Ventil steigt der Druck auf 2 bar mit einer Temperatur von 121 °C.

Wie aus den Sterilisationsbedingungen ersichtlich, wird eine Vielzahl von Anforderungen bezüglich Druckfestigkeit sowie Temperatur- und Chemikalienbeständigkeit an die Prozessanlage gestellt. Bei der Konstruktion der Anlagenkomponenten ist neben der totraumfreien Gestaltung des Prozessraums auch auf die Vermeidung von Kaltzonen zu achten, d. h. Zonen, die beim Sterilisationsvorgang nur unzureichend mit Wasserdampf durchströmt werden oder die durch Wärmeableitung nicht die geforderte Temperatur erreichen.

Prinzipiell können drei Methoden für eine sterile Verfahrensweise unterschieden werden:

- Keimarme Methode
  Vor dem Zugeben der verschiedenen Komponenten wird die Produktionseinheit gut gereinigt und anschließend mit Dampf oder Sattdampf sterilisiert. Diese Methode wird als keimarm eingestuft und findet häufig bei der Herstellung von Salben zur äußerlichen Behandlung (außer Wundsalben) Anwendung.
- Keimfreie Methode
  Bei dieser Methode wird ähnlich der keimarmen Methode vorgegangen. Allerdings wird hier das fertige Produkt direkt in der Maschine oder in einem nachgeschalteten Prozess durch Aufheizen oder Sterilfiltration zusätzlich sterilisiert und pyrogenfrei gemacht sowie steril ausgetragen.
- Hochsterile Methode
  Die gesamte Anlage mit Peripherie ist vor dem Batchstart vollständig sterilisiert. Die einzelnen Edukte werden vorsterilisiert und unter Sterilbedingungen der Prozessanlage zugeführt (Laminarbox, Reinraum, Isolatoren, Sterilfilter etc.). Diese sehr aufwändige Methode ist immer dann notwendig, wenn einzelne Komponenten des Produkts temperaturempfindlich sind und ihre Funktion oder Wirkungsweise bei erhöhter Temperatur verlieren.

Die für die hochsterile Methode benötigten Produktionsanlagen sind in der Regel komplette Sonderkonstruktionen, bei denen sämtliche einfließenden Faktoren berücksichtigt werden müssen. Dies betrifft nicht nur die Materialqualitäten, Oberflächenrauheiten oder kundenspezifischen Wünsche, sondern genauso die jeweiligen Schnittstellen bezüglich Komponentenanlieferung und -aufgabe sowie die Produkteweiterführung und -abfüllung. Daraus ist leicht zu erkennen, dass nicht allein der Reaktor der Prozessanlage das dominierende Anlagenteil darstellt, sondern vielmehr die Gesamtperipherie mit den verschiedenen Mess-, Regel- und Steuerungselementen sowie allen betreffenden Rohrleitungen berücksichtigt werden muss.

Bei sog. Laminarstrom-Anwendungen müssen jegliche Turbulenzen vermieden werden. Daher sind konventionelle, luftgekühlte Antriebsmotoren gegen solche mit hermetisch verschlossenem, rostfreiem Gehäuse und integrierter Wasserkühlung zu ersetzen.

Bei der sterilen Herstellung werden die Produktionsanlagen oft in speziell dafür vorgesehenen Räumen aufgestellt. Diese Räume können je nach Anforderung an die Produktionseinheit und/oder das Endprodukt bestimmten Vorschriften unterworfen werden. Dabei spielt die zulässige Anzahl Fremdpartikel pro definiertem Luftvolumen eine wichtige Rolle. In diesem Zusammenhang spricht man von sog. Reinräumen. Diese werden in verschiedene Reinraumklassen A, B, C und D entsprechend PIC (Pharmaceutical Inspection Convention) Richtlinie unterteilt. Dabei bezieht sich die jeweilige Reinraumklasse auf die maximal zulässige Anzahl Fremdpartikel bzw. Anzahl Keime pro definierter Volumeneinheit im jeweiligen Reinraum. Bezogen auf die maximale Keimzahl sind für die Klasse A < 1, B max. 5, C 100 und D 500 Keime pro m^3 erlaubt. Bei der Klasse A erfolgt die Belüftung mittels Laminarstrom.

Die Festlegung der Reinraumklasse ist in der Regel Sache des Herstellers. Je höher die Anforderungen an den Raum desto höher werden auch die Anforderungen an die Produktionsanlage gestellt. Damit definiert die individuelle Situation, wann mit konventioneller Belüftung oder mit Laminarstrom gearbeitet wird. Trotzdem kann es sinnvoll sein, sich mit den Zulieferern vorher abzusprechen, um den besten Synergie-Effekt zu erzielen und somit die optimale Lösung für das jeweilige Projekt zu finden.

Qualifizierung und Validierung Unter Qualifizierung versteht man die Beweiserbringung, dass ein System aufgrund seiner technischen Ausführung imstande ist, den gewünschten Prozessablauf beliebig zu wiederholen. Dazu werden eine lückenlose Dokumentation über Toleranzen, Zertifikate der Materialqualitäten, Zertifikate der Messwertgeber (z. B. Temperaturfühler) etc. benötigt.

Sind diese Daten komplett, lässt sich ein System qualifizieren. Die erfolgreiche Qualifizierung ist die zwingende Grundvoraussetzung für eine spätere Validierung.

Für die GMP-konforme Herstellung von Pharmaprodukten ist in jedem Fall eine Validierung der Gesamtanlage erforderlich. Die Validierung umfasst auch die entsprechenden Peripheriekomponenten, wie Ventile, Pumpen, Durchflussmesser, Regler oder auch Rohrleitungen und automatische Reinigungseinheiten (CIP = Cleaning-In-Place , SIP = Sterilisation-In-Place, DIP = Drying-In-Place).

Die Validierungskosten sind zum Teil erheblich und können in einigen Fällen die Kosten für die Anlageninvestition übersteigen.

Eine vollständige Validierung für einen automatischen und reproduzierbaren Produktionsablauf umfasst:

- DQ: Design-Qualifikation
- IQ: Installations-Qualifikation
- OQ: Operational-Qualifikation
- PQ: Performance-Qualifikation.

Validierung bedeutet die Beweiserbringung, dass ein oder mehrere Produkte auf einem System wiederholt hergestellt werden können und dabei in jedem Fall die geforderte Qualität aufweisen. Dies setzt zwingend die permanente Registrierung, Protokollierung und Reproduzierbarkeit der Prozessabläufe voraus.

Speziell die Reinigung, aber auch die Sterilisierung bedürfen einer gesonderten Validierung.

Das System erfährt in der Regel eine Grob-, Fein- und Endreinigung. Danach erfolgt die Reinigungsvalidierung. Diese ist abhängig von der Art des Reinigungsverfahrens und soll beweisen, dass die Anlage ausreichend gereinigt und die nachfolgenden Chargen nicht verunreinigt werden können. Die bekanntesten Nachweismethoden sind:

- Visuelle Prüfung
  Die visuelle Prüfung der gereinigten Anlage gibt einen generellen Überblick über den erreichten Reinigungsgrad. In der Anfangsphase kann es durchaus

sinnvoll sein, einzelne Anlagenteile zu zerlegen, damit diese effizient geprüft werden können.

- SWOB-Test
  Der SWOB-Test, auch als Abreibetest oder Abklatschtest bekannt, erlaubt eine schnelle Prüfung mit anschließender visueller Prüfung des Reinigungstuchs. Eine weit zuverlässigere, jedoch aufwändigere Methode ist der SWOB-Test mit anschließender analytischer Prüfung. Hierbei werden mit einem lösungsmittelbenetzten Tuch (Art und Menge sind festgelegt) die als kritisch angenommenen Bereiche abgerieben. Dieser Test wird an verschiedenen vordefinierten Stellen der Anlage vorgenommen. Die festgestellten Produkt- oder Reinigungsmittelreste werden mittels analytischem Verfahren festgehalten. Die Ergebnisse werden danach auf die Gesamtoberfläche umgerechnet. Fett- oder Ölkontaminationen, wie sie auch bei der finalen Oberflächenbearbeitung auftreten können, werden in der Regel via Restbelagsmengen (z. B. $mg*dm^{-2}$) definiert. Die Mengenbestimmung kann durch Eluierung des Behälters mit geeigneten Lösungsmitteln (Aceton, Alkoholen) über eine bestimmte Zeit und bei definierter Temperatur erfolgen. Die gelösten Fettmengen können dann mittels GC oder HPLC bestimmt werden, woraus dann eine Flächenbelegung berechnet werden kann.
- Placeboherstellung
  Die Herstellung einer Placebocharge nach der Reinigung ist ebenfalls eine gute Methode, um Verunreinigungen festzustellen. Allerdings sind gewisse Bedenken bezüglich inhomogener Verteilung oder schlechter Löslichkeit der Produkte angebracht.
- Kondensatanalyse
  Bei thermisch stabilen Produkten kann die Anlage nach der Reinigung bedampft werden. Dadurch lassen sich normalerweise auch Produktreste erreichen, die von der Reinigungsflüssigkeit aufgrund der Sprühgeometrie nicht erfasst wurden. Das anfallende Kondensat kann dann auf allfällige Restmengen des Produkts oder der Reinigungsflüssigkeit untersucht werden.
- Prüfung der letzten Spülflüssigkeit
  Mit der Prüfung der letzten Spülflüssigkeit kann praktisch die gesamte Anlagenoberfläche geprüft werden. Dabei muss die verwendete Flüssigkeit ein gutes Lösungsverhalten haben, um verbleibende Reste zu entfernen. Daher kann demineralisiertes oder reines Wasser nicht in jedem Fall für diesen Test verwendet werden.
- Konzentrationsabnahme von Testsubstanzen
  Hierbei wird eine bestimmte Menge einer vorgängig definierten Testsubstanz (z. B. Fluoreszin) mit einer größeren Trägermasse vermischt (z. B. Wasser) und in der Anlage mittels Prozesssimulation „verarbeitet“. Danach wird das Gemisch entleert und die Anlage gespült. Dabei legt der Kunde die Anzahl der Spülungen fest, nach welchen nur noch eine definierte, maximale Menge der Testsubstanz nachgewiesen werden darf. Da diese Methode auch extrem kleine Restmengen berücksichtigt, werden spektroskopische Methoden zum Nachweis eingesetzt.

4.3.1.9 **Technische Umsetzung**

Die technischen Umsetzungen der im Lastenheft des Kunden festgelegten Anforderungen an die Funktionen der Prozessanlage werden im Pflichtenheft des Maschinenbauers umgesetzt. Im Lastenheft werden die Anforderungen an die Anlage einschließlich aller Randbedingungen beschrieben. Folgende Teilaspekte sollten darin enthalten sein:

- Zweck: erwartete Funktion der Anlage
- Rohdatendefinition (Rohstoffe und Fertigprodukte)
- erforderliche Anlagenkapazität
- Automatisierungskonzept
- Bedienungskonzept
- Auswertungsmöglichkeiten
- Ausfallsicherheit
- Schnittstellen zu anderen Systemen
- Sicherheitskonzept und Not-Stop-Strategie
- Verfahren.

Das Pflichtenheft ist ein Lösungskonzept, welches beschreibt, wie die im Lastenheft definierten Anforderungen und Wünsche umgesetzt werden. Anhand einiger im Folgenden genauer besprochenen Kriterien, die zum Betreiben einer Prozessanlage relevant sind, werden entsprechende Lösungskonzepte aufgezeigt.

- Toträume und Oberflächen
  In den produktberührten Zonen (Reaktoren, Mühlen, Pumpen, Leitungen, Ventile etc.) dürfen keine Toträume (Spalten, Nuten, Ecken etc.) vorhanden sein. Nur so kann gewährleistet werden, dass auch nachfolgende Chargen nach einer gründlichen Reinigung nicht kontaminiert werden können. Die Systemkomponenten müssen neben einer hohen Materialqualität auch bestimmte Oberflächenfeinheiten aufweisen. So werden z. B. Rauheitstoleranzen bis zu einer Tiefe von 0,1 µm festgelegt.
- Wellenabdichtungen
  Für Applikationen im Sterilbereich müssen zwingend doppeltwirkende Gleitringdichtungen eingesetzt werden, die zudem den Einsatz einer sterilen Sperrflüssigkeit ermöglichen. Dazu ist ein spezielles, sterilisierbares Sperrdrucksystem erforderlich, welches während des Sterilisationsvorgangs auch konsequenterweise die komplette Gleitringdichtung mit Sperrflüssigkeit und Vorlagebehälter sterilisiert. Da es keine hundertprozentig dichten Gleitringdichtungen gibt, ist es zudem von größter Wichtigkeit, dass das Sperrmedium nicht nur steril, sondern auch produktkompatibel ist. Dies gilt um so mehr, wenn die Prozessanlage unter Vakuum betrieben wird.
- Armaturen
  Vakuum- und Druckanschlüsse, oft auch kombiniert, stellen kritische Öffnungen nach außen dar und müssen mit Sterilfiltern ausgestattet werden. Diese sollten unbedingt automatisch auf ihre Integrität hin getestet und abgesichert werden. Sicherheitsventile sind einerseits schwer zu reinigen, andererseits ist

der Einsatz von Absperrarmaturen zwischen diesen und dem Druckbehälter nicht erlaubt, was den Einsatz von Berstscheiben als Alternative zu Sicherheitsventilen erfordert. Um bei einem Zerbersten der Scheiben einen sicheren Herstellprozess zu garantieren, sollte unbedingt ein Sicherheitsventil nachgeschaltet werden. Dieses gewährleistet die automatische Schließung der nach einem Berstvorgang entstandenen Öffnung nach außen. Zuführ- und Ablaufarmaturen müssen ebenfalls so ausgelegt werden, dass über diese keine Kontamination stattfinden kann. Zugleich müssen sie sterilisierbar sein. Heute werden bevorzugt Kolbenschieber, Membranventile oder Klappenventile eingesetzt.

Sämtliche Zusatzaggregate wie Austragspumpen, Umwälzpumpen für CIP-Flüssigkeiten und Reinigungsdüsen müssen ebenfalls in den Sterilisationsprozess einbezogen werden. Um eine mögliche Reinraumkontamination zu verhindern, müssen alle Leckagen in sog. Sichtbehältern aufgefangen werden. Diese müssen wiederum mit Beatmungsfiltern (z. B. Membranfilter) versehen werden.

Tabelle 4.3.1 Typische elastomere Werkstoffe und ihre Eigenschaften

Kurzbezeichnung	Chemische Bezeichnung	Temperatur-Einsatzgrenzen	Beständigkeiten
EPDM	Ethylen-Propylen-Dien-Werkstoff	–45 bis +130 °C	Heißwasser, Dampf, Alkohole, Ketone, Säuren, Basen; nicht beständig in CKW, Mineralölen, Fetten
VMQ, FVMQ	Silikone, Fluorsilikone	–60 bis +120 °C	Fette, Öle; nicht beständig in Wasserdampf, stark polaren Lösungsmitteln
FKM	Fluorelastomere (z. B. Viton)	–20 bis +200 °C	allgemeine gute chemische Beständigkeit; bedingt beständig in Laugen
FFKM	Perfluorelastomere (z. B. Kalrez)	–20 bis +270 °C	praktisch gegen alle Chemikalien beständig; sehr gute Heißwasserdampfbeständigkeit
PTFE	Polytetrafluorethylen	–200 bis +260 °C	sehr gute chemische Beständigkeit

- Rohrleitungen
  Alle Rohrleitungen müssen so verlegt werden, dass sie vollkommen entleerbar sind. Ihre Verbindungen müssen absolut versatzfrei sein und die Kunststoffdichtungen sowohl produkt- als auch dampfbeständig.
- Metallische Werkstoffe
  Als metallische Standardwerkstoffe für pharmazeutische und chemische Produktionsanlagen werden weitgehend austenitische Edelstahllegierungen gemäß DIN-Werkstoffnorm 1.4404, 1.4435 oder 1.4571 verwendet. Um eine kontrollierte Reinigung der produktberührten Flächen zu gewährleisten, sind Risse, Spalten, Gewinde oder Zonen mit stagnierender Fluidbewegung zu vermeiden. Das Oberflächenfinish sollte unter Berücksichtigung von Reinigungs- und Kontaminationsbedingungen $R_a < 0{,}8\ \mu m$ betragen, ggf. sollte sogar elektropoliert werden. Mechanischer Abrieb oder gar Korrosion sind nicht akzeptabel.
- Elastomere
  Elastomere, z. B. eingesetzt als O-Ring-Dichtungen, sind wichtige Bestandteile, um eine leckagenfreie Verbindung zwischen zwei Bauteilen zu gewährleisten. Als Standardwerkstoffe für Elastomere sind einige typische Werkstoffe und ihre Eigenschaften in nachfolgender Tabelle aufgelistet.
- Schmiermittel
  Insbesondere müssen für Prozessanlagen im Pharmabereich die Schmiermittel für die Gleitringdichtungen mit den erforderlichen Zulassungen eingesetzt werden (FDA/USDA Zulassung). Dies gilt auch für alle außen liegenden Lager und Getriebe.
  Schmierstoffe mit der Bezeichnung
  – physiologisch unbedenklich
  – lebensmittelverträglich, lebensmittelecht
  – nicht toxisch, giftklassenfrei, etc.

sind unzureichend und sollten auf keinen Fall für Pharma- oder auch für Lebensmittelanlagen eingesetzt werden. Als geeignete Schmiermittel sind nur solche Stoffe zu verwenden, die geprüft und zertifiziert sind. Hierzu stehen folgende Quellen zur Verfügung:

- FDA (Food and Drug Administration). Die Amerikanische Behörde hat eine Positivliste von Rohstoffen erstellt, die für den Lebensmittelbereich eingesetzt werden dürfen.
- USDA (United States Department of Agriculture). Sie erteilt Zulassungen für Produkte, die nur Rohstoffe der FDA-Positivliste enthalten (aktiv bis September 1998).
- HACCP-Kontrolle (Hazard Analysis and Critical Control Points). Sie beinhaltet Analysen von Hygiene-Gefahrstellen in einem Lebensmittel- und Pharma-Herstellprozess.

Um die Lücke bei der Auswahl von geeigneten Schmierstoffen zu schließen, die bisher durch die USDA wahrgenommen wurde (bis Sept. 1998), wurde in

der EHEDG (European Hygienic Design and Equipment Group) beschlossen; eine internationale Normung von Schmierstoffen in gesundheitlich relevanten Bereichen zu beantragen.

- Messung und Steuerung
  Um eine möglichst genaue Reproduzierbarkeit zu erreichen, ist bei allen Anlagen die automatische Steuerung sämtlicher Produktions-, Reinigungs- und Sterilisationsprozesse wichtig. Dadurch können alle relevanten Prozessdaten registriert werden. Sie dienen so einer eventuellen späteren Rückverfolgung zwecks Qualitätssicherung oder Produkthaftung. Dabei spielt das Anbringen von Temperaturmesspunkten an den entscheidenden Positionen der Produktionslinie eine wichtige Rolle, da es häufig vorkommt, dass zwar die Maschinen mit der richtigen Temperatur sterilisiert werden, jedoch einzelne Stellen „kalt" bleiben. Dieses Verhalten wird z. B. durch unterschiedliche Materialdicken oder unterschiedliches Abstrahlverhalten verursacht.
- CIP-Bedingungen
  Bei der Reinigung der Anlagen unter CIP-Bedingungen (Cleaning-in-Place) wird mithilfe von fest eingebauten Sprüh- und Reinigungsköpfen die Anlage mit Reinigungsflüssigkeiten in mehreren Stufen durchspült. Die Reinigung von Rohrleitungen und Armaturen erfolgt dabei durch das Durchspülen mit Reinigungsflüssigkeit mit entsprechend hoher Strömungsgeschwindigkeit. Neutralisations- und Nachspülvorgänge schließen sich noch an, ggf. muss die Anlage vor dem nächsten Batch zusätzlich noch getrocknet werden, was mithilfe eines Vakuumsystems sehr einfach realisiert werden kann. Der gesamte CIP-Vorgang läuft in der Regel vollautomatisch ab und kann entsprechend protokolliert werden.

4.3.1.10 **Ausführungsbeispiele für Prozessanlagen**

Wie in den vorangegangenen Abschnitten bereits erläutert wurde, gehören in der pharmazeutischen und chemischen Industrie die Einzelschritte

- Mischen
- Homogenisieren
- Dispergieren
- Pulvereintrag
- Suspendieren
- Wärmeübergang
- Entgasung

zu den verfahrenstechnischen Grundoperationen.

Zur Lösung all dieser Verfahrensschritte stehen Vakuumprozessanlagen zur Verfügung. In Vakuumprozessanlagen vom Typ Dinex können die Grundoperationen einzeln ablaufen oder miteinander kombiniert werden.

Das Kernstück der Dinex Prozessanlage (Abb. 4.3.5) ist der aus zwei Kammern bestehende, statorverstellbare Homogenisator. Dieser Homogenisator ist als Zahnkranz-Dispergiereinheit ausgeführt. Die Homogenisiereinheit ist dreh-

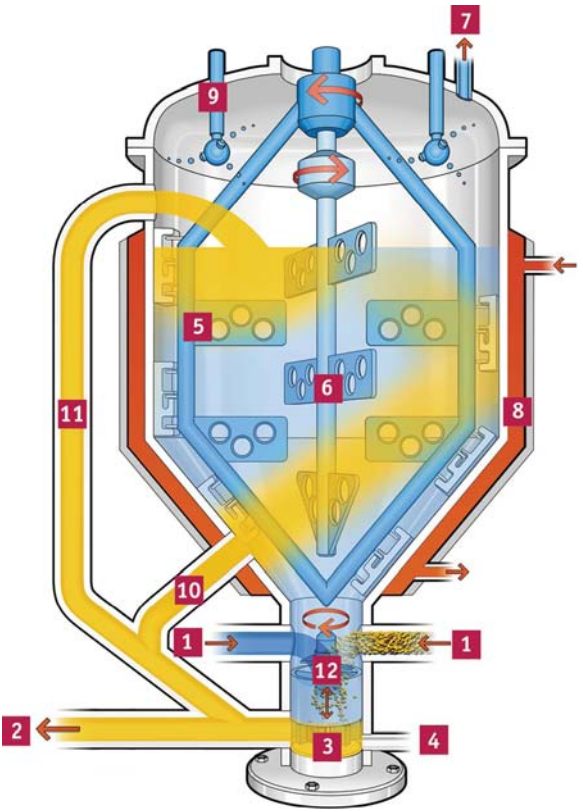


Abb. 4.3.5 Schematische Darstellung der Vakuum-Prozessanlage Dinex; 1 Produktzufuhr, 2 Produktaustrag, 3 Homogenisator, 4 Restablauf, 5 Abstreifrührwerk, 6 gegenläufiges Rührwerk, 7 Vakuumsystem, 8 Heizen/Kühlen, 9 CIP Kugeln, 10 interne Homogenisierung, 11 externe Homogenisierung, 12 Statorverstellung.

zahlgesteuert und der Stator kann jederzeit aus dem Rotor herausgefahren werden, um den Wechsel von Dispergiermodus zu Pumpmodus oder umgekehrt zu ermöglichen. Damit lässt sich die Scherbelastung produktspezifisch variieren und optimieren.

Abhängig von der Statorstellung (Pump- oder Dispergiermodus) fördert die zentrale Homogenisiereinheit im Pumpmodus mit großer Durchsatzleistung und gewährleistet z. B. eine gute Benetzung der pulverförmiger Substanzen. Im Dispergiermodus fördert der Homogenisator den Produktstrom durch die Verzahnung von Rotor und Stator des Homogenisators, sodass eine effiziente Emulgier- und Dispergierwirkung bereitgestellt wird.

Bei gleichzeitigem Vakuum im Behälter findet eine hervorragende Entgasung des Produkts statt. Eine optimale Durchmischung des Produkts wird durch die

Kombination von Rührer und wählbarem internen oder externen Rezirkulieren mittels Homogenisator garantiert.

Die interne Rezirkulationsleitung ist tief im Behälter eingebaut und ermöglicht auch geringe Vorlagenmengen mit Minimalansatz bzw. einen Betrieb mit variabler Ansatzgröße.

Der langsam laufende Abstreifer dient gleichzeitig zur Makrovermischung von hochviskosen Produkten und verbessert wesentlich den Wärmeübergang zur Behälterwand durch ständige Grenzschichterneuerung.

Sämtliche Komponenten der Dinex sind so gestaltet, dass Produktreste vermieden werden. Durch den Einbau von Reinigungsdüsen im Behälterdeckel ist eine schnelle und effiziente Reinigung der Anlage möglich. Dies wird bei laufendem Rührwerk durch einen hohen Turbulenzgrad der Reinigungsflüssigkeit im Bereich des Homogenisators noch unterstützt.

Für die Herstellung von pharmazeutischen Produkten ist neben der Ausführung der Prozessanlage auch die Umgebung, in der die Anlage aufgestellt

Abb. 4.3.6 Rohstoffvorbereitung vor dem Einbringen in die Vakuum-Prozessanlage.

Abb. 4.3.7 Unterer Arbeitsbereich einer Dinex 5200-Liter Vakuum-Prozessanlage bei einem Lohnhersteller.

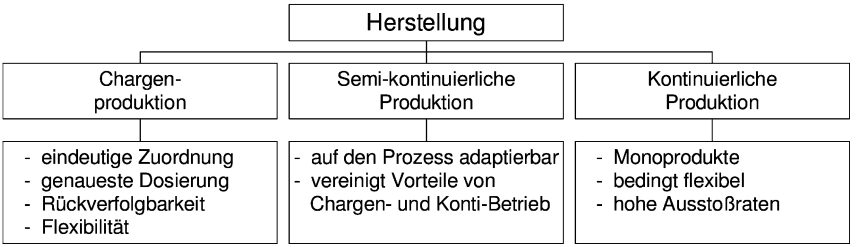


Abb. 4.3.8 Eigenschaften alternativer Herstellungsprozesse.

ist, wichtig. Abbildung 4.3.6 zeigt die Vorbereitung von Rohstoffen in einer Isolierbox zur anschließenden Einarbeitung in die Vakuum-Prozessanlage. Abbildung 4.3.7 zeigt den unteren Arbeitsbereich einer in die Decke eingelassenen Dinex 5200-Liter Prozessanlage, aufgestellt bei ASM in der Schweiz, mit Blick durch das Fenster zur Abfüllung.

4.3.1.11 **Bewertungskriterien für alternative Prozesse und Anlagen**

Neben Batch-Anlagen sind auch kontinuierlich, semi-kontinuierliche arbeitende Systeme oder Disposable-Systeme denkbar und schon im Einsatz (Abb. 4.3.8).

Die Alternativen zu den aus Edelstahl hergestellten Anlagen bieten die Disposable-Einwegsysteme aus Kunststoffgebinden. Diese Gebinde sind in Größen von 1–1000 L erhältlich. Eingesetzt werden diese Einwegsysteme derzeit als Bioreaktoren bei Fermentationsprozessen, als Vorlagen- oder als Pufferbehälter im Downstream Processing von Proteinlösungen. Vorteil dieser Einwegsysteme ist der Wegfall der zum Teil aufwändigen Reinigung via CIP, SIP und DIP sowie deren Validierung. Nachteilig ist bei den Einwegsystemen, neben der Größenlimitation auch die Tatsache, dass diese Gebindesysteme immer Leachables enthalten, die ins Produkt gelangen können. Weiterhin sind Einwegsysteme nicht geeignet, wenn mechanische Stabilität, Homogenisieren, Emulgieren, ein hoher Wärmeübergang und der Einsatz vieler Messsonden gefordert sind.

4.3.1.12 **Literatur**

4.3.1 Christen DS (2005) Praxiswissen der chemischen Verfahrenstechnik, Handbuch für Chemiker und Verfahrensingenieure. VDI-Buch

4.3.2 Endress + Hauser Industrielle Messtechnik, Katalog 2002

4.3.3 FrymaKoruma et al. (2005) Vortragsreihe Emulgierte Kosmetika, Grundlagen, Herstellung und Analytik. FrymaKoruma GmbH, Neuenburg

4.3.4 Schubert H et al. (2002) Hochschulkurs Emulgiertechnik 2002, Institut für Lebensmittelverfahrenstechnik, Universität Karlsruhe (TH)

4.3.5 Schwister Karl (2005) Taschenbuch der Verfahrenstechnik, Aufl. Buchverlag Leipzig

4.3.6 Stieß M (2001) Mechanische Verfahrenstechnik, Bd 2. Springer Berlin Heidelberg New York

4.3.7 Suske W (2005) Einwegsysteme verhelfen zu anspruchsvollen Verfahrenslösungen. Chem Rundschau 8:28
4.3.8 Suske W (2005) Gerührt oder geschüttelt? Chem Rundschau 8:35
4.3.9 Rudolf Voigt (2000) Pharmazeutische Technologie, 9. Aufl. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart

4.3.2 Flüssige Arzneiformen

Fritjof Evers

In der pharmazeutischen Technologie kennt man eine Reihe von flüssigen Arzneiformen. Die wichtigsten sind:

- Lösungen
- (flüssige) Suspensionen
- (flüssige) Emulsionen.

Alle anderen noch bekannten Formen wie z. B. Mixturen, Sirupe oder Lotionen lassen sich durch die o. g. beschreiben.

4.3.2.1 Lösungen

Lösungen sind im physikalischen Sinne homogene Mischungen verschiedener Stoffe. Man unterscheidet Lösungen von Gasen in Feststoffen, von Gasen in Flüssigkeiten, von Gasen in Feststoffen und Lösungen von Feststoffen in Feststoffen. Die am weitesten verbreiteten Lösungen sind die von Flüssigkeiten in Flüssigkeiten und die von Feststoffen in Flüssigkeiten.

Physikalische Grundlagen Lösungen bestehen gemäß Definition (s. o.) aus einem Lösungsmittel, dem Solvens (flüssig) und dem gelösten Stoff, dem Solvendum (flüssig oder fest). Die grundsätzliche Fähigkeit einer Flüssigkeit, eine andere Flüssigkeit oder einen Feststoff zu lösen, ist bestimmt durch die Löslichkeit. Nach der Definition des Arzneibuchs beschreibt die Löslichkeit das bei Sättigung vorliegende Verhältnis von der Masse der gelösten Substanz zum Volumen bzw. der Masse des Lösungsmittels. Wichtig ist dabei die Angabe der Temperatur, denn die Löslichkeit ist in der Regel temperaturabhängig, wobei überwiegend die Löslichkeit mit steigender Temperatur mehr oder weniger stark zunimmt. Für die Herstellung von Lösungen ist die Lösungsgeschwindigkeit von Bedeutung. Diese wird durch das Noyes-Whitney-Gesetz beschrieben.

$$dc/dt = k\,(c_s - c_t)$$

dc/dt zeitliche Zunahme an gelöster Substanz
c_s Sättigungskonzentration

c_t Konzentration an gelöster Substanz zum Zeitpunkt t
k stoffspezifische Konstante

Durch die Konstante k wird u. a. die Größe der Phasengrenzfläche und der Diffusionskoeffizient, der wiederum u. a. von der Rührgeschwindigkeit abhängt, berücksichtigt. Da sowohl in den Diffusionskoeffizienten und in die Sättigungskonzentration die Temperatur eingeht, ist die Temperaturabhängigkeit der Lösungsgeschwindigkeit entsprechend berücksichtigt.

Zusammengefasst besagt das Gesetz, dass die Lösungsgeschwindigkeit bei konstanter Temperatur und Rührgeschwindigkeit und bei gegebener Partikelgröße von der Differenz zwischen der Sättigungskonzentration und der Konzentration an Gelöstem abhängt.

Verbessert werden kann die Löslichkeit von schwerlöslichen Substanzen durch Lösungsvermittlung; dies gilt vor allem für wässrige Lösungen. Als Lösungsvermittler kommen u. a. hydrophile organische Lösungsmittel (z. B. ein- oder mehrwertige Alkohole wie Ethanol, Isopropanol, Propylenglykol, Polyethylenglykole) oder Tenside infrage.

Ausrüstung Für die Herstellung von Lösungen existiert ein breites Spektrum an Prozessanlagen. Dieses reicht von einfachen Behältern (z. B. Bechergläser), in denen mit einem Spatel von Hand gerührt wird, bis zu evakuierbaren Edelstahl-Doppelmantel-Behältern, ausgerüstet mit einem (oder mehreren) motorgetriebenen Rührwerkzeug(en) mit stufenloser Drehzahlregelung.

Der Wahl des geeigneten Behälters kommt besondere Bedeutung zu, wenn es sich bei der fertigen Lösung oder nur bei einer der beteiligten Komponenten um empfindliche Medien handelt. So erfordert die Verarbeitung oxidations- und/oder lichtempfindlicher Substanzen die Verwendung von geschlossenen, evakuierbaren Behältern, die mit einem Schutzgas (z. B. Stickstoff oder Argon) beaufschlagt werden können.

Abb. 4.3.2.1 Standard-Propellerrührer, 4-flügelig; erzeugt axiale Strömung; Einsatz bei mittleren bis hohen Drehzahlen.

Der Rührer bzw. die Leistungsfähigkeit des Rührers beeinflusst in erheblichem Umfang den Herstellprozess von Lösungen. Sowohl die Form des Rührers als auch die Rührgeschwindigkeit (also die Leistung des Rührmotors) stehen hier im Vordergrund. So gibt es eine Vielzahl von verschiedenen Rührern in unterschiedlichster Geometrie. Am weitesten verbreitet sind die Pro-

Abb. 4.3.2.2 Standard-Propellerrührer, 3-flügelig; erzeugt axiale Strömung; Einsatz bei mittleren bis hohen Drehzahlen.

Abb. 4.3.2.3 Dissolver-Rührer; erzeugt radiale Strömung; Einsatz bei mittleren bis hohen Drehzahlen.

Abb. 4.3.2.4 Anker-Rührer; erzeugt tangentiale Strömung; Einsatz bei niedrigen Drehzahlen.

Abb. 4.3.2.5 Flächen-Rührer; erzeugt tangentiale Strömung; Einsatz bei niedrigen bis mittleren Drehzahlen.

peller- oder Flügelrührer, die in drei- und vierflügeliger Ausführung angeboten werden (Abb. 4.3.2.1 und 4.3.2.2), bzw. Ankerrührer (Abb. 4.3.2.4) und Flächenrührer (Abb. 4.3.2.5). Ebenso verbreitet sind die sog. Dissolverscheiben, die speziell im Zusammenhang mit schnelllaufenden Motoren zum Einsatz kommen (Abb. 4.3.2.3).

Eine untergeordnete Stellung nehmen die Ankerrührer (für geringe Agitation) und die Flächenrührer (für stärkere Agitation) ein.

Auch Homogenisatoren (siehe Abschnitte zur Ausrüstung S. 337 und S. 343) können, wenn starke Agitation gewünscht ist, für die Herstellung von Lösungen verwendet werden.

Grundoperationen Die wichtigste Operation für die Herstellung einer Lösung ist das Rühren. Die Wahl des Rührers (siehe Abschnitt zur Ausrüstung S. 334) und die Rührgeschwindigkeit beeinflussen am stärksten den Lösevorgang, da sie sich direkt auf den Diffusionskoeffizienten auswirken. Um angemessene Prozesszeiten, also entsprechende Lösungsgeschwindigkeiten zu realisieren, ist es oft erforderlich während des Lösevorgangs zu heizen, d. h. bei erhöhter Temperatur zu arbeiten und zu Prozessende wieder auf Raumtemperatur zu kühlen.

Nach dem o. e. Noyes-Whitney-Gesetz ist die Phasengrenzfläche von entscheidender Bedeutung für den Lösevorgang. Diese kann auf zwei Wegen optimiert werden. Zum einen ist es sinnvoll, mikronisierte Stoffe mit möglichst großer Oberfläche einzusetzen und zum anderen Agglomerate zu verhindern. Dazu müssen die Stoffe gut benetzen; dies erreicht man entweder durch Herstellung einer Vordispersion in einem Nicht-Lösungsmittel (welches mit dem Lösungsmittel mischbar sein muss) oder durch Zusatz eines Tensids (Netzmittel) zum Lösungsmittel. Hat man es mit schwerlöslichen Substanzen zu tun, kann man diese solubilisieren, d. h. unter Verwendung eines Lösungsvermittlers in Lösung bringen.

4.3.2.2 Suspensionen (Schüttelmixturen)

Suspensionen sind grobdisperse Systeme bzw. flüssige Dispersionen von Feststoffen in einer Flüssigkeit.

Physikalische Grundlagen Suspensionen bestehen definitionsgemäß (s. o.) aus einer dispersen Phase (einem Feststoff) und einem Dispersionsmittel (einer Flüssigkeit, z. B. Wasser). Der Feststoff sollte im Dispersionsmittel praktisch unlöslich oder zumindest nur sehr schlecht löslich sein. Die Qualität einer Suspension ist überwiegend charakterisiert durch die physikalische Stabilität. Das heißt es muss die Sedimentation des Feststoffs verhindert oder zumindest vermindert werden. Die wichtigsten Einflussgrößen auf das Sedimentationsverhalten sind durch das Stoke'sche Gesetz beschrieben.

$$V = \frac{2 * (\rho_1 - \rho_2) + r^2 g}{9 * \eta}$$

V = Sinkgeschwindigkeit des Partikels
r = Partikeldurchmesser
ρ_1 = Dichte des Partikels
ρ_1 = Dichte des Dispersionsmittels
g = Erdbeschleunigung
η = Viskosität des Dispersionsmittels

Das Stoke'sche Gesetz besagt, dass die Sinkgeschwindigkeit eines Partikels vom Partikeldurchmesser, vom Dichteunterschied zwischen Feststoff und Dispersionsmittel direkt und von der Viskosität des Dispersionsmittels reziprok abhängt. Also sollte für eine stabile Suspension die Sinkgeschwindigkeit sehr klein, im Idealfall annähernd null sein.

Da der Partikeldurchmesser direkt proportional zur Sinkgeschwindigkeit ist, sollten für pharmazeutische Suspensionen nur mikronisierte Feststoffe mit einer möglichst engen Partikelgrößenverteilung verwendet werden.

Der Dichteunterschied muss durch entsprechende Zusätze zum Dispersionsmittel optimiert werden, da die Dichte des Feststoffs nicht beeinflussbar ist.

Die Viskosität des Dispersionsmittels lässt sich durch Einsatz von gelgerüstbildenden Zusätzen, die dem System ein plastisches Fließverhalten verleihen, einstellen.

Ausrüstung Da die Partikelgröße von entscheidender Bedeutung ist, sollten – wie oben erwähnt – mikronisierte Stoffe eingesetzt werden. Solche Stoffe mit großer Oberfläche neigen häufig zur Agglomeration; aus diesem Grund benötigt man für die Herstellung von Suspensionen neben den bereits bei den Lösungen genannten Gerätschaften eine Vorrichtung, um die Agglomerate aufzuschließen. Dazu eignen sich u. a. Homogenisatoren, Dissolverscheiben (Abb. 4.3.2.3), Kolloid-Mühlen (Abb. 4.3.2.6 und 4.3.2.7) oder Korundscheiben-Mühlen (Abb. 4.3.2.8 und 4.3.2.9).

Abb. 4.3.2.6 Kolloidmühle.

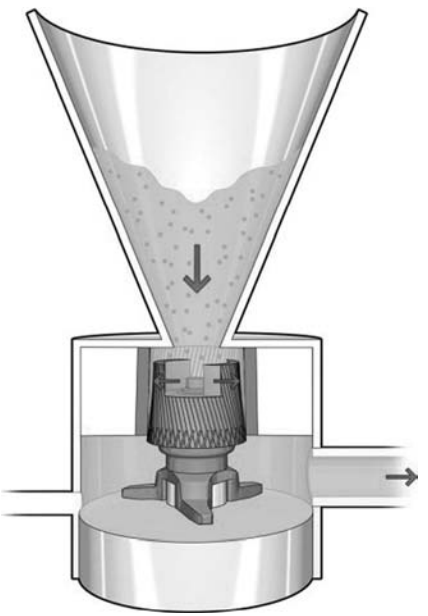


Abb. 4.3.2.7 Kolloidmühle (schematische Darstellung).

Abb. 4.3.2.8 Kolloidscheiben-Mühle.

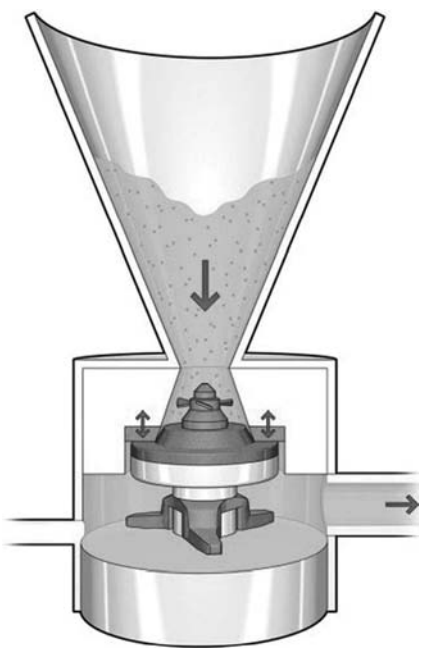


Abb. 4.3.2.9 Korundscheiben-Mühle (schematische Darstellung).

Grundoperationen Im Wesentlichen werden die gleichen Operationen ausgeführt wie bei der Herstellung von Lösungen. Da allerdings mindestens ein Stoff suspendiert und nicht gelöst vorliegt, muss man diesen Stoff besonderen Operationen unterziehen. Man behandelt ihn zunächst, als wollte man ihn lösen; d. h. bei der Zugabe zum Dispersionsmittel sollte er gut benetzen. Wenn nötig, kann man dies durch Zusatz eines Netzmittels (Tensids) zum Dispersionsmittel erreichen. Anschließend muss der Stoff durch intensives Rühren gleichmäßig im Dispersionsmittel verteilt werden. Um die Verteilung noch zu verbessern (und u. U. zu beschleunigen), kann man die Suspension zusätzlich mit einem Homogenisator bearbeiten. Bei dieser Operation erzielt man oft eine sehr gleichmäßige Verteilung und (bei der Verwendung von Rotor/Stator-Homogenisatoren mit engem Spalt oder schnelllaufenden Dissolverscheiben) eine gewisse Zerkleinerung von möglicherweise vorliegenden Agglomeraten. Um den suspendierten Stoff bis zur Primärteilchengröße aufzuschließen, ist es oft erforderlich, die Agglomerate mittels einer Mühle zu zerkleinern. Diese Vermahlung kann entweder mit der „fertigen" Suspension oder um Prozesszeit zu sparen mit einer sog. Slurrry (konzentrierten Vorsuspension) erfolgen, wobei die Konzentration so gewählt werden muss, dass die Viskosität der Slurry eine entsprechende Passage der Mühle (je nach Spaltweite) ermöglicht.

4.3.2.3 **Lotionen (Emulsionen)**

Lotionen (flüssige Emulsionen) sind (grob)disperse Systeme zweier oder mehrerer nicht miteinander mischbarer Flüssigkeiten oder flüssigkristalliner Phasen. Die IUPAC-Definition lautet: In einer Emulsion sind flüssige Tröpfchen und/oder flüssige Kristalle in einer Flüssigkeit dispergiert. Dabei unterscheidet man die innere dispergierte Phase und die äußere kontinuierliche Phase, die man wie bei den Suspensionen auch als Dispersionsmittel bezeichnet.

4.3.2.3.1 **Physikalische Grundlagen**

Die gemäß Definition beteiligten Phasen werden in der Regel als hydrophile Phase und lipophile Phase bezeichnet. Die hydrophile Phase besteht meist aus Wasser und mit Wasser mischbaren Flüssigkeiten bzw. in Wasser löslichen Stoffen; die lipophile Phase bilden meist Öle oder Fette (Paraffin, Vaselin, Esteröle, Wollwachs etc.). Da beide Stoffgruppen (hydrophil oder lipophil) jeweils die innere oder äußere Phase einer Emulsion bilden können, resultieren unterschiedliche Emulsionssysteme, die man als Öl-in-Wasser-Emulsion (O/W) und Wasser-in-Öl-Emulsion (W/O) bezeichnet. Eine Sonderform, die multiple Emulsion entsteht, wenn eine bereits existierende Emulsion (in dieser Darstellung vom Typ W/O) in einer weiteren Phase (in dieser Darstellung Wasser) dispergiert wird. Man spricht dann von einer W/O/W-Emulsion.

Die beiden nicht miteinander mischbaren Phasen kann man durch intensiven Energieeintrag (mechanische Energie; Homogenisator) in den dispergierten Zustand (Emulsion) versetzen; allerdings ist dieser Zustand nicht stabil. Es be-

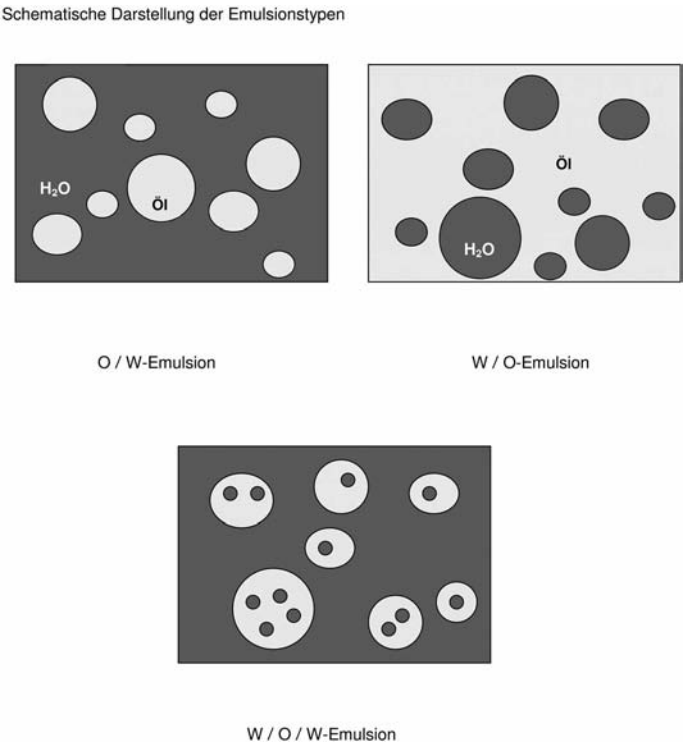


Abb. 4.3.2.10 Schematische Darstellung der Emulsionstypen; O/W-Emulsion (links), W/O-Emulsion (rechts), W/O/W-Emulsion (unten).

steht Brechungsneigung, d. h. die Phasen trennen sich nach einiger Zeit. Die Möglichkeiten, die Stabilität einer Emulsion zu erhöhen und die Faktoren, die die Stabilität beeinflussen, sind sehr vielfältig. Die wichtigste Maßnahme zur Bildung einer stabilen Emulsion ist die Herabsetzung der Grenzflächenspannung; dies geschieht durch den Zusatz von oberflächenaktiven Substanzen, landläufig auch als Tenside oder am häufigsten als Emulgatoren bezeichnet. Diese Substanzen besetzen aufgrund ihrer speziellen Eigenschaften die Grenzflächen der Emulsionströpfchen und verhindern bzw. verringern oder verzögern so ein Zusammenfließen der einzelnen Tröpfchen, was in der Emulsionstechnologie als Koaleszenz bezeichnet wird. Sind zudem die Tröpfchen sehr klein, wird gemäß dem Stoke'schen Gesetz ein Aufrahmen nicht oder sehr langsam bzw. unter entsprechender Belastung (thermisch, mechanisch) auftreten. Emulsionströpfchen verhalten sich in diesem Zusammenhang wie „Schwebeteilchen" einer Suspension. Alle dort relevanten Parameter wie z. B. Dichteunterschied der Phasen und der Teilchendurchmesser sind auch für Emulsionen gültig. Da die Viskosität bei flüssigen Emulsionen als Beitrag zur Stabilisierung nur eine

untergeordnete Rolle spielen kann, muss den anderen Einflussfaktoren besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden. Eine bedeutende Rolle kommt in diesem Zusammenhang der Emulgatorkonzentration zu. Diese Konzentration muss optimal zur (durch entsprechenden Energieeintrag) erzeugten Oberfläche der Emulsionströpfchen passen. Wenn die Tröpfchen – wie beabsichtigt – sehr klein werden, ist die Oberfläche entsprechend groß; es müssen also zum einen genügend Emulgatormoleküle zur Verfügung stehen, aber zum zweiten darf es bei der Besetzung der Grenzflächen nicht zur sterischen Hinderung der einzelnen Moleküle kommen. Aus diesem Grund ist es oft ratsam, Emulgatorsysteme (bestehend aus Haupt- und Co-Emulgator mit entsprechend unterschiedlicher Molekülgröße) einzusetzen.

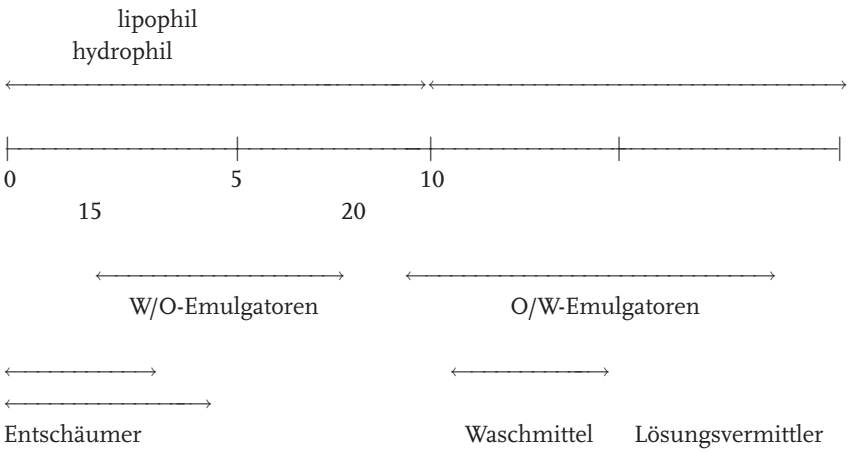
Welcher Emulsionstyp sich letztendlich ausbildet, wird maßgeblich vom Charakter des Emulgator(system)s bestimmt. Als Faustregel kann die sog. Bancroft-Regel herangezogen werden. Sie besagt: Die Phase, in der sich der Emulgator löst oder anreichert, bildet das Dispersionsmittel bzw. die äußere Phase.

Emulgatoren sind in der Regel amphiphile Moleküle, die sowohl einen hydrophilen als auch einen lipophilen Molekülteil aufweisen. Hinweise auf die für die Bancroft-Regel entscheidende Löslichkeit der Emulgatoren liefert das von Griffin für nichtionische Emulgatoren formulierte HLB-System (HLB = Hydrophile Lipophile Balance). Danach lassen sich Emulgatoren dieser Klasse nach einer Skala von 1 bis 20 einteilen. Die Berechnung erfolgt gemäß der Formel

$$HLB = 20\left(1 - \frac{M_0}{M}\right)$$

M_0 = Molekülmasse des lipophilen Molekülanteils
M = Molekülmasse des Gesamtmoleküls

HLB-System



Für die anderen Emulgatortypen (anionisch, kationisch, amphoter) müssen die jeweiligen Eigenschaften (Löslichkeit, Anreicherung) experimentell bestimmt werden. Über Größen wie den sog. Gruppenwert lassen sich auch diese Emulgatoren in das HLB-System integrieren. Davis hat für die Berechnung des HLB-Werts folgende Beziehung formuliert:

$$HLB = \sum \text{hydrophile Gruppenwerte} + \sum \text{lipophile Gruppenwerte} + 7$$

Ausrüstung In Abhängigkeit von der Zusammensetzung des Produkts, der Herstellmethode und der Ansatzgröße reicht das Spektrum der erforderlichen Gerätschaften vom einfachen Becherglas und kleinem Stabhomogenisator bis zur kompletten Prozessanlage, die alle Grundoperationen ermöglicht. Eine solche Prozessanlage besteht in der Regel aus einem evakuierbaren Doppelmantel-Kessel, der mit einem Rührer (Anker- oder Planetenrührer), einem Homogenisator und Messeinrichtungen für Temperatur und Druck ausgestattet ist. Der Doppelmantel wird entweder im heißem Wasser oder mit Heißdampf beheizt, zur Kühlung wird meist Stadtwasser oder Eiswasser verwendet. In den meisten Fällen erfolgt das Heizen und Kühlen über eine Differenz-Regelung, d. h. man kann – gesteuert über die Differenz zwischen Produkt- und Doppelmantel-Temperatur – unterschiedliche Heiz- bzw. Kühlraten realisieren. Derartige Prozessanlagen sind für die unterschiedlichsten Ansatzgrößen verfügbar; die Spanne reicht von ca. 3 Liter bis mehrere 1000 Liter Kesselinhalt.

Da sich die meisten Emulsionen nur durch das Einbringen von mechanischer Energie herstellen lassen, braucht man effektive Vorrichtungen. Am besten eignet sich für diesen Zweck der Homogenisator. Im Allgemeinen versteht man darunter einen (sehr) schnell drehenden Rotor. Dies kann eine entsprechend geformte Dissolverscheibe oder eine mit Stiften besetzte Scheibe sein; in den meisten Fällen allerdings ist der Homogenisator als Rotor/Stator-Homogenisator ausgeführt, der aufgrund der Anordnung der Zähne und der (mehr oder weniger) engen Spaltweite (zwischen Rotor und Stator) seine Emulgierwirkung entfaltet. Ebenso entscheidend (für die Effektivität) wie die Geometrie des Homogenisators ist die Drehzahl. Noch besser eignet sich die Umfangsgeschwindigkeit des Rotors zur Charakterisierung von Homogenisatoren, da sie auch den Durchmesser des Rotors berücksichtigt (Tabelle 4.3.2.1).

Die beschriebenen Homogenisatoren sind Bestandteil handelsüblicher Prozessanlagen (z. B. 1000 l-Rührwerk, 250 l-Rührwerk, 15 l-Rührwerk) bzw. handelsübliche Stabhomogenisatoren. Aus diesen Werten wird deutlich, dass bei Höchstdrehzahl (fettgedruckte Werte) des jeweiligen Homogenisators die Umfangsgeschwindigkeiten (annähernd) gleich sind. Diese Tatsache lässt sich nutzen, um Prozesse an unterschiedliche Anlagen zu adaptieren, z. B. im Rahmen des Scaling-up.

Die Homogenisatoren vom Rotor/Stator-Typ lassen sich bei der Verwendung von Prozessanlagen entweder direkt im Kessel der Anlage platzieren (meistens am Kesselboden) oder als externer In-line-Homogenisator. Dieser bietet den Vor-

Tabelle 4.3.2.1 Rotor-Umfangsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von Rotor-Durchmesser und Rotor-Drehzahl

Rotordurchmesser [mm]		**Umgangsgeschwindigkeit [m/s]**			
Drehzahl [1/min]	**Drehzahl [1/s]**	**155**	**125**	**65**	**18**
300	5	2,5	2	1	
1500	25	12,5	10	5	
2400	40	20	16	8	
3000	50	**25**	20	10	
3600	60	30	**24**	12	
4500	75			15	
6000	100			20	
7200	120			**24**	
9000	150				8,5
12000	200				11
18000	300				17
24000	400				**22**

teil, dass das zu homogenisierende Produkt einer Zwangspassage unterzogen wird. Dies ist beim Homogenisieren im Kessel (oder mit dem Stabhomogenisator im Becherglas) nicht der Fall, es sei denn, der Kessel ist mit einer Zirkulations-(Umpump-)Leitung versehen.

Für die Herstellung von Emulsionen, speziell bei flüssigen Emulsionen kommen Hochdruckhomogenisatoren zum Einsatz. Diese pressen das zu homogenisierende Produkt unter hohem Druck durch einen engen Spalt. Aufgrund der enormen Energie, die in das Produkt eingebracht werden kann (es sind Drücke bis zu 2500 h Pa realisierbar) entstehen Emulsionen mit sehr kleinen Emulsionströpfchen, die im Größenordungsbereich von Nanometern liegen. Weit verbreitet ist dieses Emulgierprinzip bei der Herstellung von Fettemulsionen für die parenterale Ernährung. Bei der Herstellung von flüssigen Emulsionen können diese Homogenisatoren nicht in den Ansatzkessel integriert werden, aber – da sie auch im Durchflussverfahren betrieben werden können – Bestandteil einer Prozessanlage sein.

Grundoperationen Da es sich bei den flüssigen Emulsionen um mehrphasige Systeme handelt, wird zusammen mit der Rezeptur der Formulierungen auch die Durchführung gewisser Grundoperationen, sprich der Herstellprozess komplexer. Zur Bereitung der einzelnen Phasen bedarf es ähnlicher oder identischer – vergleichsweise einfacher – Grundoperationen wie bei Lösungen oder Suspensionen beschrieben. Ergänzt durch Phasenzusammenführung, Emulgierung und Temperaturführung wird aus einer Aufeinanderfolge von Grundoperationen ein ausgeklügelter Prozess. Die erforderliche Abfolge von Prozessschritten ist weitgehend bestimmt durch:

- den geforderten Emulsionstyp (O/W oder W/O)
- die Zusammensetzung der Formulierung
- die gewünschte Feinheit der Emulsion (Tröpfchengröße)
- die gewünschte Viskosität der Emulsion.

Prinzipiell lassen sich die Herstellmethoden nach der Art der Phasenzusammenführung und der Art der Temperaturführung während des Prozesses unterscheiden.

- Englische Methode („klassische Methode")
  Der Emulgator wird in der äußeren Phase gelöst und die innere Phase zur äußeren gegeben. Diese Methode eignet sich sowohl für O/W- als auch W/O-Emulsionen.
- Kontinentale Methode („Inversmethode")
  Der Emulgator wird in der inneren Phase dispergiert und die äußere Phase wird portionsweise hinzugegeben. Diese Methode wird zur Herstellung von O/W-Systemen verwendet.

Auch eine Mischung dieser beiden Verfahren ist durchaus denkbar. So kann man bei der Herstellung einer O/W-Emulsion den (eher hydrophilen) Emulgator zur Lipidphase (innere Phase) geben und in diese Phase dann die Wasserphase (äußere Phase) einemulgieren.

Je nach Rezeptur und Emulgatortyp bildet sich trotz der zunächst „falschen" Reihenfolge (man gibt Wasser zum Öl) spontan bei Zugabe eines Teils der Wasserphase eine O/W-Emulsion aus, die durch entsprechenden Energieeintrag stabilisiert werden kann (muss) oder es bildet sich zunächst eine W/O-Emulsion aus, welche erst bei sinkender Temperatur, der Phaseninversionstemperatur, in das „richtige" System O/W umschlägt.

Betrachtet man nur die Temperaturführung während der Emulsionsherstellung unterscheidet man folgende Verfahren:

- „heiß/heiß"-Verfahren
  Dieses Verfahren eignet sich für die Herstellung von O/W- und W/O-Systemen. Bei der Herstellung von O/W-Emulsionen entstehen – in Kombination mit der Inversmethode – hochdisperse, niedrigviskose Systeme, wobei in den meisten Fällen keine Homogenisierung notwendig ist. Diese Systeme nennt man auch sprühbare oder PIT-Emulsionen.
- heiß/kalt"-Verfahren
  Dieses Verfahren eignet sich auch für die Herstellung beider Emulsionstypen (O/W und W/O). Durch die Verwendung einer kalten Wassserphase ergeben sich verkürzte Prozesszeiten (kein Aufheizen und Abkühlen); allerdings muss die Zugabe der Wasserphase oberhalb der Erstarrungstemperatur des Systems abgeschlossen sein.
- „kalt/kalt"-Verfahren
  Diese Methode, die sich auch für beide Emulsionstypen verwenden lässt, besticht durch kurze Produktionszeiten und geringen Energieeinsatz, da das Heizen und Abkühlen entfällt; allerdings sind für solche Prozesse nur flüs-

sige (Öl)-Komponenten einsetzbar und es ist eine intensive Homogenisierung erforderlich.

Neben der grundsätzlichen Entscheidung für ein bestimmtes Herstellverfahren sind die einzelnen Prozessschritte, d. h. die richtige Reihenfolge und Kombination von gewissen Grundoperationen wie Heizen, Kühlen, Rühren, Homogenisieren entscheidend für die Qualität des Produkts. Aber nicht nur die prinzipielle Durchführung einer Operation, sondern auch die Festlegung von Intensität und Dauer, z. B. bei der Homogenisierung, spielt eine wichtige Rolle. Die effektive, reproduzierbare Herstellung von flüssigen Emulsionen erfordert aufgrund der Vielzahl der unterschiedlichsten Parameter und Variationsmöglichkeiten eine sorgfältige Prozessentwicklung und Validierung.

4.3.2.4 **Literatur**

4.3.10 Bauer KH, Frömming K-H, Führer C (2006) Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, 8. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart

4.3.11 Voigt R (2006) Pharmazeutische Technologie, 10. Auflage. Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart

4.3.3
Halbfeste Arzneiformen

Heinrich Koch

4.3.3.1 **Salben**

Zur Gruppe der topischen halbfesten Arzneiformen gehören die Salben. Sie werden bevorzugt bei sehr trockener Haut, chronischen Hauterkrankungen und Hyperkeratosen (Hornschichtverdickungen) eingesetzt.

Die Hauptsalbengrundlagen bestehen aus natürlichen und synthetischen Stoffen wie Vaselin, pflanzliche Öle, Fette oder Wachse. Zur Steuerung der Viskosität/Festigkeit eines Salbensystems können bei der Rezepturfindung z. B. Wachse und Hartparaffin zur Viskositätserhöhung bzw. dünnflüssiges Paraffin und Öle zur Viskositätsabsenkung eingesetzt werden.

Die Wirkstoffe können gelöst (Lösungssalben) oder dispergiert (Emulsions- und Suspensionssalben) vorliegen.

Eine weitere Unterscheidung erfolgt in Bezug auf ihre Wasseraufnahmefähigkeit:

- hydrophobe (lipophile) Salben – keine Wasseraufnahme
- wasseraufnehmende Salben (Absorptionsgrundlagen) – enthalten in der Regel einen W/O Emulgator

- hydrophile Salben – mischbar mit Wasser, enthalten einen O/W Emulgator oder Polyethylenglykol (PEG-Salben)

Salben sind Gele von plastischer Verformbarkeit, die Arzneistoffe gelöst, emulgiert oder suspendiert enthalten können. Es handelt sich um disperse Systeme fest/flüssig, bei denen auch die innere Phase einen stabilen Zusammenhang besitzt. Dieses wird als bikohärentes System bezeichnet. Es existieren eine kohärente feste Phase (Gel) und eine kohärente flüssige Phase. Die chemische Zusammensetzung dieser Phasen ist oftmals sehr ähnlich, wie am Beispiel von Vaselin. Hierbei bilden die hochmolekularen Kohlenwasserstoffe die innere Phase unter Ausbildung von kristallinen Fransenmicellen, während niedrig molekulare Anteile den flüssigen äußeren Bereich bilden.

Physikalische Grundlagen In diesem Zusammenhang wird auf die physikalischen Grundlagen bei den Lösungen und Suspensionen verwiesen. Hier gelten die gleichen Gesetzmäßigkeiten wie bei den Lösungs- bzw. Suspensionssalben.

Eine wichtige physikalische Größe zur Beschreibung einer halbfesten Zubereitung, einer Salbe, ist die Viskosität.

Die Viskosität ist die innere Reibung oder der Widerstand, den die Moleküle oder kolloiden Teilchen eines Stoffs ausüben, wenn sie gegeneinander verschoben werden oder wenn ein Körper in einer Flüssigkeit bewegt wird. Die Viskosität oder auch Zähigkeit eines Stoffs nimmt in der Regel bei steigender Temperatur ab und bei steigendem Druck zu.

Die Viskosität h ist das Verhältnis von Schubspannung t [Pa] zur Schergeschwindigkeit D [s^{-1}]. Die Einheit der Viskosität wird in [Pa*s] bzw. [mPa*s] angegeben.

Ausgedrückt mit Formeln:

$$\tau = \frac{\text{F Kraft [N]}}{\text{A Fläche [m}^2\text{]}} \qquad D = \frac{\text{v Geschw. [m/s]}}{\text{h Abstand [m]}}$$

$$1\ [\text{Pa}] = \frac{1\ [\text{N}]}{1\ [\text{m}^2]}$$

$$\eta\ \frac{\tau\ [\text{Pa}]}{\text{D}\ [\text{s}^{-1}]}$$

Neben der Einheit Pa*s werden auch weitere Einheiten verwendet:

Einheit 1 Poise = 1 P = 0,1 Pa*s
1 Centipoise (cP) = 1 mP*s

Im Unterschied zu idealviskosen Flüssigkeiten wie Lösungen zeigen Salben eine plastische Verformbarkeit beim Einwirken von Scherkräften. Man bezeichnet derartige Systeme als strukturviskose Systeme. Unterschiedliche Stoffe zeigen

unterschiedliches Fließverhalten beim Einwirken von Scherkräften. Die Lehre vom Fließverhalten wird als Rheologie bezeichnet.

Wichtige Formen des Fließverhaltens sind:

- Plastisch: ab einer bestimmten Scherkraft bzw. Schergeschwindigkeit, d. h. nach Überschreiten einer Fließgrenze beginnt das System zu fließen.
- Pseudoplastisch: hier existiert keine Fließgrenze, das System beginnt bei geringer Scherkrafteinwirkung zu fließen.
- Dilatant: dieses Fließverhalten verhält sich entgegengesetzt zu den beiden erstgenannten, die Viskosität steigt bei zunehmender Scherkraft an.
- Thixotrop (scherzeitabhängig): die Viskosität nimmt mit zunehmender Scherkraft ab, wobei sich die Viskosität nach einer bestimmten Ruhezeit wieder vollständig zurückbildet.
- Rheopex (scherzeitabhängig): die Viskosität nimmt mit zunehmender Scherkraft zu, wobei sich die Viskosität nach einer bestimmten Ruhezeit wieder vollständig zurückbildet.

Zur Bestimmung der rheologischen Eigenschaften werden Viskosimeter verschiedener Bauart eingesetzt. Dabei werden die physikalischen Größen wie z. B. Drehmoment, Drehzahl und Weg in Spannung, Schergeschwindigkeit bzw. Scherung überführt.

Bei einem Rotationsviskosimeter wird die zu messende Substanz zwischen einem Zylinder und einer feststehenden äußeren Fläche geschert (Searle-und-Couette-Prinzip). Beim Platte-Kegel-Prinzip wird die Substanz zwischen einem genau definierten Kegel und einer feststehenden Platte unter definierten Bedingungen geschert.

Das Platte-Kegel-Prinzip wird bei festeren dispersen Systemen, also bei Salben eingesetzt, während die Zylindermethode bei niedrig viskosen Stoffen zu validen Werten führt.

Ausrüstung Für die Herstellung von Salben werden Salbenmischer bzw. Prozessanlagen eingesetzt.

Die Ausrüstung sollte folgende Grundoperationen sicherstellen: Heizen, Kühlen, Mischen, Dispergieren, Homogenisieren und Evakuieren.

Die wichtigsten Bauelemente der Prozessanlagen sind demzufolge:

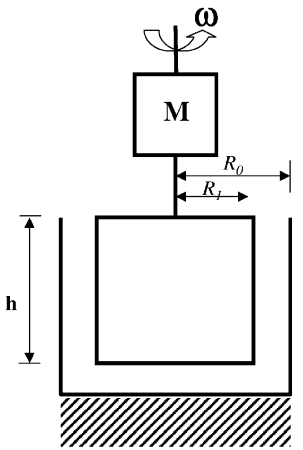
- heiz- und kühlbarer Mischbehälter, Differenzkühlung
- Homogenisator
- Rührorgan mit Wandabstreifer, Anker- oder Planetenrührer
- Druck- und Vakuumvorrichtung
- Mess-, Steuer- und Registriereinrichtungen
- Möglichkeit zum CIP/SIP (Cleaning-In-Place, Steaning-In-Place).

Details zu Rührern und Homogenisatoren s. unter Abschnitt 4.3.2.1 „Lösungen“ bzw. Abschnitt 4.3.2.3 „Lotionen und Emulsionen“.

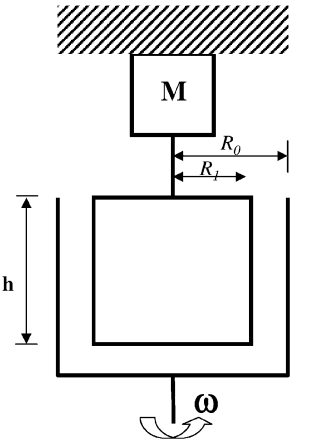
Zur Sicherstellung einer optimalen Reinigung und Vermeidung von Korrosionen sollten die produktberührenden Flächen aus mindestens V2A-Stahl-, besser V4A-Stahl-Materialien mit einer geringen Rautiefe bestehen. Die Mischbehälter

Prinzip der Rotationsviskosimeter

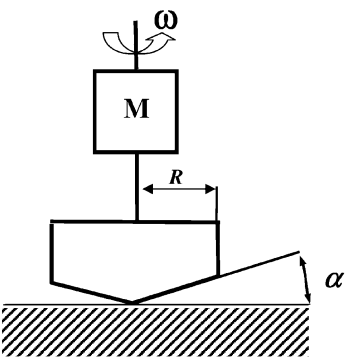
Searle-Typ (innerer Zylinder rotiert)



Couette-Prinzip (äußerer Zylinder rotiert)



Platte-Kegel-Prinzip



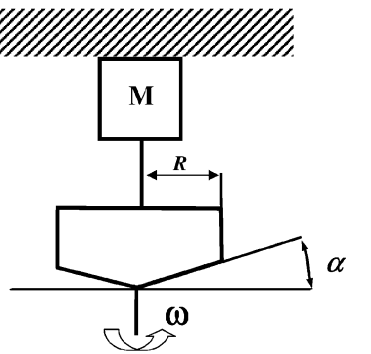


Abb. 4.3.3.1 Prinzip der Rotationsviskosimeter; a Searle-Typ (innerer Zylinder rotiert); b Couette-Prinzip (äußerer Zylinder rotiert); c, d Platte-Kegel-Prinzip.

sollten aus einem Doppelmantel aufgebaut sein, um ein kontrolliertes Erhitzen bzw. Abkühlen der Salbenkomponenten sicherzustellen. Eine detaillierte und exakte Prozesssteuerung bei der Herstellung von Salben wird durch die sog. Differenzkühlung sichergestellt, d. h. die Prozessanlage steuert die Temperaturdifferenz zwischen dem Kühlmedium und dem Produkt.

Grundoperationen Die wichtigsten Hauptprozesse zur Herstellung einer Salbe sind Heizen, Kühlen, Mischen, Dispergieren, Homogenisieren und Evakuieren, je nach Rezeptur bzw. Prozess.

Die meisten Salbengrundlagen lassen sich erst nach Aufheizen bzw. Aufschmelzen bei Temperaturen zwischen 60 und 80 °C weiterbearbeiten. Der Schmelzpunkt muss überschritten werden und nach Zuführen von Wirkstoffen bei bestimmten Temperaturen (abhängig von der Stabilität) müssen diese gleichmäßig unter Rühren verteilt bzw. gelöst und abgekühlt werden. Die Herstellung einer separaten Wirkstofflösung als Zwischenprodukt führt häufig zu homogenen Zubereitungen.

Bei der Herstellung von Suspensionssalben kann durch Einsatz von Homogenisatoren eine gleichmäßige Wirkstoffverteilung sichergestellt werden. Die Pulverkomponenten können über eine Vakuumeinrichtung eingesaugt bzw. auf die Salbengrundlagen aufgestreut werden. Alternativ bewährt sich die Herstellung einer hochkonzentrierten Wirkstoffsuspension, die separat mit Hilfe eines Homogenisators vorbereitet wird und anschließend bei definierter Temperatur zugegeben wird.

Beim Abkühlen ist auf die Kühlgeschwindigkeit zu achten, d. h. es ist sicherzustellen, dass die Temperaturdifferenz zwischen dem Kühlmedium und dem Produkt nicht zu groß ist. Standarddifferenztemperaturen liegen zwischen 10 und 20 °C. Bei zu schnellem Abkühlen kann es zu Kristallisationen an der Gefäßwandung kommen, sodass ständig unter Einsatz des Abstreifers gerührt werden sollte. Langsames Abkühlen unter schnellem Rühren liefert bei den meisten Salbenprodukten ein spezifikationskonformes Endprodukt. Kristallisationskeime bzw. Kristallisate sind durch entsprechende Temperaturführung zu vermeiden, schnelles Abkühlen führt zu kleinen Kristallen, während bei langsamem Abkühlen in der Regel größere Kristalle ausgebildet werden.

Manche Salbengrundlagen sollten nur statisch abgekühlt werden, da es durch Scherung, insbesondere bei niedrigen Temperaturen zur irreversiblen Störung des Gelgerüsts führen kann. Ein Beispiel hierfür ist das Vaselin, das nach zu starker Scherung zum sog. „Ausbluten“ (Synärese), d. h. Austritt von flüssigen Komponenten neigt.

4.3.3.2 Gele

Zur Gruppe der topischen halbfesten Arzneiformen gehören die Gele. Sie sind bei Raumtemperatur streichfähige, in der Regel transparente Zubereitungen, die auch Alkohol enthalten können.

Es wird zwischen hydrophoben und hydrophilen Gelen unterschieden. Unter hydrophoben Gelen versteht man Gele, die kein Wasser enthalten, diese werden als Oleogele bzw. Lipogele bezeichnet, es handelt sich folglich um Salben (s. o.).

Hydrophile Gele enthalten Wasser bzw. wässrige Lösungen, die mit hydrophilen makromolekularen Verbindungen wie Celluloseether, Carbomeren, Gelatine etc. geliert werden.

Hydrogele sind abwaschbar, austrocknend und kühlend und haben einen schwachen Effekt auf tiefere Hautschichten. Die Hauptindikationen sind fette Haut, oberflächliche Entzündungen, Akne usw. Hydrogele werden bei akuten Erkrankungen, auch gerne in behaarten Bereichen, eingesetzt. Nicht zu verwenden sind Hydrogele bei sehr trockener Haut.

Gele sind disperse Systeme „fest/flüssig", bei denen die disperse Phase nicht mehr frei beweglich ist, sie ist räumlich fixiert. Aufgrund dieser Struktur werden Gele als bikohärente Systeme bezeichnet (vergleiche auch Salben).

Wasser, gelegentlich mit Alkoholzusatz, bildet die disperse (kohärente) Phase bei den Hydrogelen, während Öle und andere lipohile Komponenten diese bei den Lipo- bzw. Oleogelen sind. Lipogele und Oleogele werden synonym verwendet.

Wird die Flüssigkeit aus einem Hydrogel z. B. durch Trocknung entfernt, bleibt eine kohärente Phase, das Gelgerüst, zurück. Dieses wird als Xerogel bezeichnet.

Physikalische Grundlagen Im Unterschied zu den Solen und Suspensionen ist die disperse Phase bei den Gelen nicht mehr frei beweglich, sie ist fixiert. Die reversible bzw. irreversible Umwandlung eines Sols in ein Gel heißt Koagulation, der Gel-Sol-Übergang wird als Peptisation bezeichnet.

Bei einer Temperaturerhöhung verflüssigen sich die meisten Gele infolge der stärkeren thermischen Molekülbewegung unter Verlust von kristallinen Bereichen. Darüber hinaus sind sie empfindlich gegenüber starken Scherkräften und im Falle ionischer Gerüstbildner (wie z. B. Carbomere, neutralisiert mit Natronlauge oder Kalilauge) gegenüber pH-Verschiebungen.

Bei diesen Carbomeren beginnt nach der Hydratisierung in Wasser erst nach Zugabe von alkalischen Medien eine Konvertierung der Carbomer-Säuren in Salze, sodass eine vollständige Hydratisierung und Quellung erfolgen kann. In der nachfolgenden Abb. 4.3.3.2 wird dargestellt, wie sich die Gelbildung bzw. die Viskosität in Abhängigkeit von der Zugabe von Alkalien verhält. Die Viskosität steigt schnell an, bleibt nahezu auf einem Plateau und sinkt bei weiterer pH-Verschiebung ab einem pH-Wert von ca. 9 wieder ab. Dieses Verhalten ist bei unterschiedlichen Carbomertypen jeweils etwas verändert, sodass durch eine gezielte Auswahl eine genaue Viskositäts- und pH-Wert Steuerung möglich ist.

Unter Quellung versteht man die Flüssigkeitsaufnahme eines Gels bei gleichzeitiger Volumenvergrößerung. Beim Quellvorgang wird das Gesamtgerüst der festen Komponente gelockert, ohne dass diese sich vollständig voneinander trennen.

Als Quellung wird auch der chemische Vorgang bezeichnet, bei dem sich Wasser durch seine hydratisierende Wirkung über Wasserstoffbrücken an hydrophile Strukturen, wie z. B. OH-Gruppen anlagert.

Ausrüstung Für die großtechnische Herstellung von Gelen werden in der Regel Prozessanlagen eingesetzt. Prozessanlagen mit den wichtigsten Ausrüstungsgegenständen sind unter Salben beschrieben.

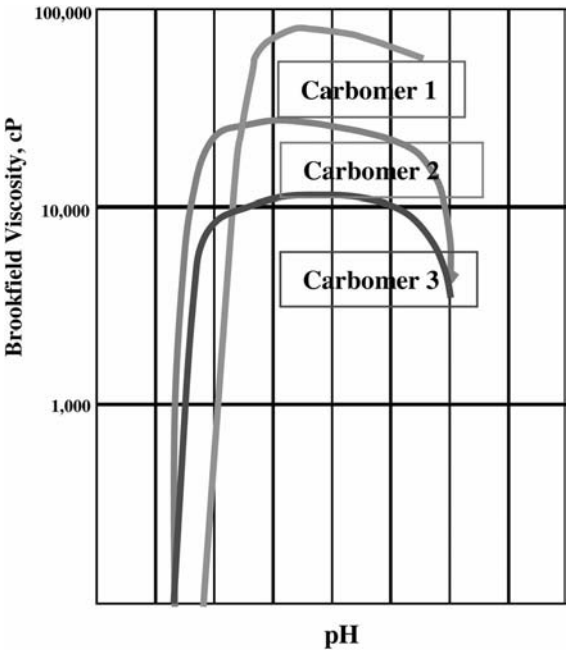


Abb. 4.3.3.2 Einfluss des pH-Werts auf die Viskosität von Carbomer-Gelen.

Grundoperationen Die Hauptprozesse zur Herstellung eines Gels sind: Rühren, Dispergieren/Homogenisieren, Benetzen, Quellen und ggf. Neutralisieren.

In den meisten Fällen wird der fein zerteilte Feststoff auf das Dispersionsmittel, meistens Wasser, aufgestreut und unter vorsichtigem Rühren komplett untergerührt. Ein anschließendes kurzes Bearbeiten mit einem Homogenisator erhöht die Benetzbarkeit der fein dispergierten Partikel, sodass der Quellvorgang zügig erfolgen kann. Zur Erhöhung der Benetzbarkeit bietet es sich an, den Feststoff in einer Vormischung mit einem Nichtlösungsmittel wie z. B. wasserfreies Glycerin vorzudispergieren, gleichmäßig mit einem Homogenisator zu verteilen und erst dann mit dem Dispersionsmittel, also Wasser, in Kontakt zu bringen. Hierdurch werden Klümpchenbildung und trockene Pulvernester vermieden.

Je nach Beschaffenheit und Quellbarkeit des Quellungsmittels bzw. dispersen Stoffs erfolgt die Herstellung bei Raumtemperatur und auch bei höheren Temperaturen, um ein glattes, luftfreies Gel zu erhalten.

Carbomerhaltige Gele (z. B. mit Polymethacrylaten) können idealerweise in einer Prozessanlage mit Homogenisator und Vakuumeinrichtunng hergestellt werden. Das Carbomer wird in der Regel bei Raumtemperatur ins Wasser unter Homogenisatoreinsatz eingesaugt oder der Homogenisator bildet im Wasser einen Einsaugkegel, in den das Carbomer bei geöffnetem Rührwerksdeckel zügig eingearbeitet und dispergiert werden kann. Durch die Vakuumeinrichtung kann die restliche Luft dem System entzogen werden. Erst während des Neutralisierens mit verdünnter Natriumhydroxid- oder Kaliumhydroxidlösung setzt der ei-

gentliche Quellvorgang bzw. Verdickungsvorgang ein. Bei der Zugabe des Neutralisationsmittels ist darauf zu achten, dass dieses nicht zu schnell und unter Rühren der Ansatzmenge erfolgt. Schnelles Zuführen bedeutet lokale pH-Wert-„Spitzen" im Ansatzbehälter, was zu einer irreversiblen Störung des Gelgerüsts führen kann. Das abschließende Evakuieren unter Rühren erbringt ein nahezu luftfreies Gel mit der gewünschten Viskosität.

Einzelne Gelgrundlagen brauchen Stunden, um vollständig gequollen zu sein, z. B. cellulosehaltige Gele.

4.3.3.3 **Pasten**

Zur Gruppe der topischen halbfesten Arzneiformen gehören die Pasten. Dabei handelt es sich um Salben, in denen pulverförmige Substanzen in größeren Mengen gleichmäßig, d. h. homogen verteilt sind.

Pasten werden wie Salben bevorzugt bei sehr trockener Haut, chronischen Hauterkrankungen und Hyperkeratosen (Hornschichtverdickungen) eingesetzt.

Hauptsalben- und somit auch Pastengrundlagen bestehen aus natürlichen und synthetischen Stoffen wie Vaselin, pflanzliche Ölen, Fetten und Wachsen.

Gemäß dem deutschen Arzneibuch sind Pasten meist wasserfreie Grundlagen mit einem Pulveranteil von mindestens 10%. Folglich sind Pasten hochkonzentrierte Suspensionssalben. Die Angabe der Konzentration des Feststoffs in den Grundlagen ist generell nicht genau festgelegt. Die hohe Konzentration hat Konsequenzen auf die Herstellung und das Fließverhalten dieses halbfesten Systems.

Physikalische Grundlagen In diesem Zusammenhang wird auf die physikalischen Grundlagen bei den Suspensionen verwiesen. Hier gelten die gleichen Gesetzmäßigkeiten wie bei den Suspensionssalben.

Pasten, hochkonzentrierte Suspensionssalben, zeigen abhängig von den restlichen Salbenbestandteilen entweder ein dilatantes oder rheopexes Fließverhalten. Durch Einwirken einer Scherkraft resultiert eine Fließverfestigung bzw. Viskositätserhöhung. Dieser Gesetzmäßigkeit muss insbesondere bei der Herstellung Rechnung getragen werden, kann es doch zu extrem starker Verfestigung beim Herstellprozess kommen.

Ausrüstung Für die Herstellung von Pasten werden Salbenmischer bzw. Prozessanlagen eingesetzt. Die Ausrüstung sollte folgende Grundoperationen sicherstellen: Rühren, Dispergieren, Aufschließen, Homogenisieren, Aufheizen, Kühlen und Evakuieren.

Die wichtigsten Bauelemente der Prozessanlagen sind dem Abschnitt 4.3.3.1 „Salben" zu entnehmen.

Gerade dem Homogenisator bzw. dem Homogenisatortyp kommt bei den Pasten eine besondere Bedeutung zu. Es ist einer Agglomeration und Ausbildung von Pulvernestern im Bulkprodukt entgegenzuwirken. Separate externe Homogenisatoren, Mühlen (Kolloidmühlen, Korundscheibenmühlen) sind ein-

zusetzen, um eine homogene Verteilung und gleichmäßig feine Partikelgröße und Struktur sicherzustellen.

Grundoperationen Die Hauptprozesse zur Herstellung einer Paste sind identisch mit denen zur Herstellung einer Salbe, d. h. es handelt sich um Heizen, Kühlen, Mischen, Dispergieren, Homogenisieren und Evakuieren, je nach Rezeptur bzw. Prozess.

Die grundlegenden Herstellprozesse sind ebenfalls identisch mit denen des Salbenherstellungsprozess; es ist insbesondere auf die Einarbeitung der hohen Feststoffkonzentration zu achten.

Eine gleichmäßige Verteilung der Feststoffe gelingt durch die separate Herstellung/Anteigung einer hochkonzentrierten Suspension in einem Nichtlösungsmittel mit einer niedrigen Viskosität. Geräte wie Homogenisatoren, aber auch Mühlen sollten dafür benutzt werden. Nach erfolgter In-Prozess-Kontrolle in Bezug auf Nichtvorhandensein von Agglomeraten, gleichmäßiger Benetzung und feiner Teilchengröße kann diese Vordispersion dem Gesamtansatz portionsweise zugeführt werden.

Je nach Temperaturempfindlichkeit eines Wirkstoffs erfolgt die Zugabe bei vordefinierter Temperatur. Durch schnelles Rühren und/oder nochmaliges Homogenisieren resultiert eine gleichmäßige, homogene Verteilung des Wirkstoffs. Wichtige Parameter hierbei sind die Homogenisator- und Rührerdrehzahl. Auch die Form des eingesetzten Homogenisators (s. Abschnitt 4.3.2.1 und 4.3.2.3) hat einen Einfluss auf die finale Partikelgröße und Homogenität.

Ist eine Paste weitgehend hergestellt, sollte vor einer notwendigen Endhomogenisierung auf das dilatante bzw. rheopexe Fließverhalten geachtet werden. Vorversuche mit Kleinstansätzen geben ohne rheologische Messwertreihen Hinweise auf das Fließverhalten. Durch Einbringen von zuviel Energie kann es zu einem massiven Viskositätsanstieg, ja sogar zu Schäden an den Rührwerkskomponenten kommen.

4.4
Produkte steriler und aseptischer Arzneiformen

Oliver Kayser

4.4.1
Biotechnologische Herstellung rekombinanter Arzneimittel

Beitrag 4.4.1 wurde übernommen aus der 5. Auflage von Chemische Technik, herausgegeben von R. Dittmeyer, W. Keim, G. Krysa, A. Oberholz, Band 8, Arzneimittel

Die biotechnologische Herstellung rekombinanter Arzneimittel hat in der modernen Pharmazie einen breiten Stellenwert. Neben der Schaffung gentechnisch veränderter Organismen (GVO) zur Produktion rekombinanter therapeutischer Pro-

teine ist die seit langem bekannte Fermentation von Bakterien und Pilzen zu nennen, die die industrielle Herstellung von niedermolekularen Arzneistoffen wie beispielsweise Antibiotika, 3-HMG-CoA-Hemmern und Immunsuppressiva erlaubte. Wesentlicher Unterschied zur Produktion mit GVOs ist, dass die natürliche biochemische Stoffwechselleistung des Produktionsorganismus ausgenutzt wird. Züchterische Verbesserungen der Produktausbeute, wie für *Penicillium* eindrucksvoll seit dem 2. Weltkrieg gezeigt, sind zu unterscheiden von der bewussten Isolierung und Veränderung genomischer DNA des Produzenten, der über neue nicht artspezifische Biosyntheseleistungen verfügt.

Dreißig Jahre nach den ersten erfolgreichen Klonierungsversuchen zur Einführung nicht artspezifischer genetischer Informationen in *Escherichia coli* ist die genetische Veränderung unterschiedlicher Produktionsorganismen und die Gewinnung beliebiger rekombinanter Proteine einschließlich physiologischer Glycosylierungsvarianten Routine geworden. Heute sind mehr als 60 therapeutische Proteine in Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen zugelassen. Nach optimistischen Schätzungen werden bis 2015 ein Drittel der neuen Arzneimittel Proteine oder Oligonucleotide sein und eine Steigerung der Apothekenumsätze von 220 Mio. Euro (1996) auf über 1 Mrd. Euro Ende des Jahrzehntes ist zu erwarten.

Alle rekombinant hergestellten therapeutischen Produkten müssen der Monographie „DNA-rekombinationstechnisch hergestellte Produkte“ des Europäischen Arzneibuches genügen. Folgende Definition des Europäischen Arzneibuches ist gegeben, die sich mit den Richtlinien der EMEA und FDA inhaltlich deckt: „DNA-rekombinationstechnisch hergestellte Produkte werden durch genetische Modifikation hergestellt, bei der die codierende DNA für das benötigte Produkt gewöhnlich mit Hilfe eines Plasmids oder viralen Vektors in einen geeigneten Mikroorganismus oder eine geeignete Zelllinie eingeführt wird, in denen diese DNA exprimiert und in Protein translatiert wird. Das gewünschte Produkt wird dann durch Extraktion und Reinigung gewonnen. Die vor der Aufnahme des Vektors vorliegende Zelle oder der Mikroorganismus wird als Wirtszelle bezeichnet, die im Herstellungsprozess verwendete stabile Verbindung der beiden als Wirt-Vektor-System.“

Aus der Monographie ergibt sich, dass das biotechnologisch erzeugte Produkt durch den gesamten Herstellungsprozess charakterisiert sein muss. Nicht nur die Frage nach der chemischen Identität und Reinheit ist entscheidend, sondern auch die des biologischen Produktionssystems ist relevant für die Identität des therapeutischen Proteins. Im Gegensatz zu nicht rekombinant produzierten klassischen Stoffen ist die Erweiterung der Definition um Fragen des Vektors, der Produzentenlinie und der Extraktion und Reinigung ein zusätzlicher Sicherheitsaspekt, da durch Wechsel der Produktionslinie und Änderungen der Arbeitsmethodik Endprodukte mit nicht bekannten oder unterschiedlichen Metaboliten entstehen können, die toxikologisch und pharmakokinetisch für den Patienten von Bedeutung sind.

4.4.1.1 Herstellung biotechnologischer Produkte

Die Herstellung biotechnologischer Therapeutika lässt sich in einen Herstellungs- oder Upstream-Prozess und einem Aufreinigungs- oder Downstream-Prozess unterscheiden. Im Rahmen des Upstream-Prozesses erfolgt die Anzucht des Produktionsstammes aus Zellbanken und die sukzessive Kultivierung und Biomassevermehrung über Erlenmeyerkolben oder Laborfermenter zum industriellen Produktionsfermenter. Ist das gewünschte Protein in ausreichender Menge produziert, erfolgt im Downstream-Prozess die Abreicherung, Inaktivierung, Extraktion und Aufreinigung des gewünschten Produktes sowie dessen bioanalytischen Prüfungen und galenische Formulierung.

4.4.1.2 Produktionslinien

Mikroorganismen Der überwiegende Teil der rekombinanten Wirkstoffe wird in Mikroorganismen produziert, wobei *Escherichia coli* als wichtigster Produzent zu nennen ist. Der Einsatz von Mikroorganismen ist wegen der einfachen und anspruchslosen Kultivierung von Vorteil. Weitere Vorteile sind die im Vergleich zu Säugerzellen meist kürzeren Fermentationszeiten und die höhere chemische und physikalische Proteinstabilität bei der Aufarbeitung. Mikroorganismen sind häufig einfacher zugänglich für genetische Manipulationen als tierische oder pflanzliche Zellen. Industriell eingesetzte Produktionsorganismen müssen den GRAS (Generally Recognized as Safe)-Status aufweisen, d. h. sie dürfen nicht pathogen sein und keine toxischen oder antibiotischen Stoffe bilden. Typische Beispiele sind *E. coli* K12, *Bacillus subtilis*, Lactobacillen und einige Streptomyces-Arten als Vertreter für Bakterien, und Aspergillus, Penicillium, Pichia, Mucor, Rhizopus und besonders *Saccharomyces cerevisae* als typische Vertreter für filamentöse Pilze. Zu beachten ist, dass in der Regel niedermolekulare Naturstoffe in das Medium abgegeben werden. Hochmolekulare Stoffe wie hier diskutierte rekombinante Proteine (z. B. Insulin, Interferone) werden intrazellulär akkumuliert und können als sogenannte Inklusionskörper ausfallen.

Säugerzellen Die Produktion von Proteinen durch Säugerzellen findet bevorzugt statt, wenn ein glycosyliertes Produkt gewünscht ist (Beispiele Follitropin, Erythropoietin) oder ein Therapeutikum gefordert ist, dessen Konformation der der humanen Protein-Konformation entsprechen muss. Tierische Zellen und Mikroorganismen unterscheiden sich in diesen Anforderungen deutlich voneinander. So sind Bakterien nicht zur posttranslationalen Glycosylierung befähigt und sind nur bedingt zur korrekten Proteinfaltung humaner Proteine in der Lage. Bei der therapeutischen Anwendung dieser Produkte werden hohe Anforderungen an die Qualität hinsichtlich Reinheit und ihrer Struktureigenschaften gestellt. Korrekte Faltung und Glycosylierung sind entscheidende Faktoren für die biologische und pharmakologische Aktivität der Zielproteine.

Bei Einsatz von Säugerzellen ist eine technisch höherwertige Ausstattung der Produktionsstätte erforderlich. Von den in der pharmazeutischen Biotechnologie eingesetzten Zelllinien aus der molekularbiologischen Forschung sind die fol-

genden als Expressionssysteme von besonderem Interesse: Chinese Hamster Ovary (CHO) Zelllinien, Baby Hamster Kidney (BHK) Zelllinien, Affennierenzelllinien vom VERO-Typ in der Impfstoffproduktion und Maus-Myelomzellen (NSO-GS) als Genexpressionssysteme für rekombinante Proteine.

Zellbänke Die nachhaltige Qualität eines produzierten Wirkstoffs hängt entscheidend von dem eingesetzten Produzenten ab. Die Pflege und Aufrechterhaltung einer Produzentenlinie mit hoher Qualität für die chargenweise Produktion über einen längeren Zeitraum ist für pharmazeutische Unternehmen von hohem Interesse, da das zugelassene Produkt nur in dem von der Zulassungsbehörde genehmigten Produzenten hergestellt werden darf. Die Validierung von Zellbänken und Säugerzelllinien muss deshalb durchgeführt werden, um die Zuverlässigkeit eines Produktionsprozesses zu dokumentieren und eine hohe Produktqualität zu gewährleisten. Die genetisch konstruierte Zelllinie zur Produktion wird aus diesem Grunde als sogenannter Master-Seed kultiviert, um einen Grundstock zur Aliquotierung für Arbeitszelllinien (Working-Seeds) mit mehreren hundert Ampullen zu ermöglichen, die in flüssigem Stickstoff gelagert und bei Bedarf entnommen werden. Ein Verlust des angezeigten Saatgutsystems oder der Verbrauch des auf Vorrat gehaltenen Master-Seed kann nur durch erneut validierte und genehmigte Zellbanken ersetzt werden. Nach dem Gentechnikgesetz (GenTG) werden über den Wirt oder Produzenten Angaben zu dessen eindeutiger taxonomischen Charakterisierung sowie Angaben zu der gentechnischen Veränderung verlangt. Weitere muss angegeben werden, ob natürlicherweise Plasmide oder endogene Viren vorkommen, und ob mit toxischen, mutagenen, carcinogenen oder allergenen Wirkungen des Wirtes zu rechnen ist. Zum Schutze des Menschen und der Umwelt verlangt das GenTG ferner, dass anzugeben ist, welches Risiko für Tiere oder Pflanzen bei nicht beabsichtigter Freisetzung besteht. Im Rahmen des Betriebs- und Produktionsablaufs muss beschrieben werden, wie der Wirtsorganismus möglicherweise übertragen werden kann, wie hoch die Mindestinfektionsdosis bei bekanntem Applikationsweg ist, welche Notfalltherapeutika oder Impfstoffe bevorratet sein müssen, und wie Dekontaminationen oder Desinfektionen durchzuführen sind.

Nach Entnahme und Anzucht zu einer Arbeitskultur auf festen Agar (Mikroorganismen) oder in flüssiger Kultur (Mikroorganismen und Säugerzellen) erfolgt sukzessives Scale-up vom Schüttelkolben über den Laborfermenter zum industriellen Bioreaktor. Das Scale-up erfolgt nach Erfahrungswerten in Zehnerschritten, beispielsweise von einem Inokulum mit 30 mL Volumen über 300-mL Erlenmeyerkolben und 3- bzw. 30-L Laborfermenter zu 300-L Industriefermentern.

4.4.1.3 **Vektorsysteme**

Die Schaffung eines gentechnisch veränderten Organismus bedeutet die Einführung einer zusätzlichen meist artfremden DNA in das Wirtsgenom. Dieser Vorgang wird als Klonierungsstrategie bezeichnet, bei dem durch Insertion meist eine komplementäre DNA (cDNA) in Expressionsvektoren integriert wird.

Diese komplementäre DNA ist eine exakte Kopie der Messenger-RNA (mRNA), die nicht mehr die informationslosen Intronbereiche enthält. Die aneinandergesetzten Expressionssequenzen können für die kontrollierte Biosynthese in den Wirt überführt und klar von dem Ursprungsgen unterschieden werden. Bei der Beschreibung des zur Klonierung verwendeten Vektors sind für die Zulassungsbehörde Angaben zu machen, die die Herkunft des oder der Kontrollelemente, die für die Replikation verantwortlich sind (Replikons), betreffen, die Promotoren oder Enhancer als expressionsregulierende Informationseinheiten beschreiben, und die über die Herkunft der Gene für Selektionszwecke Auskunft geben. Weitere wichtige Informationen sind Daten zur Stabilität des Expressionsvektors in den Wirtszellen sowie die Einschätzung des Infektions- und Tumorpotenzials (Beispiel Proonkogene).

Neben der Frage der Transformation und des Einbringens des Vektors ist die Charakterisierung der rekombinanten DNA in der Wirtszelle von Interesse. Diese Prüfungen sind nicht nur für Saatgutzellen sondern auch für Produktionszellen nach einem oder mehreren Fermentationsschritten durchzuführen. Mit Hilfe von Restriktionsenzymen, Southern-Blot-Analysetechniken und Polymerase Chain Reaction (PCR) muss bestimmt werden, ob Status und Stabilität des Expressionskonstrukts korrekt sind. Von Interesse ist die extrachromosomale Lage der rekombinanten DNA bei Prokaryonten, Ort und Art der Integration in das Wirtsgenom bei Eukaryonten, die Kopienzahl in der Zelle und die genetische sowie mögliche phänotypische Expression nach Zellteilungen. Die Bedeutung der genetischen Stabilitätsuntersuchungen liegt in dem erhöhten Informationsgehalt zur Kopienzahl im Verhältnis zur Produktivität der Kultur, in Hinweisen auf Deletionen und Insertionen des Expressionsvektors und Aussagen zur Proteinidentät.

4.4.1.4 **Produktion und Bioprozesstechnik**

Die Produktion rekombinanter Proteine erfolgt durch Fermentation in Bioreaktoren, die für die Kultivierung optimale Bedingungen für Wachstum und Wirkstoffbildung bieten. Zu unterscheiden ist zwischen der diskontinuierlichen (Batch-), und der kontinuierlichen Produktion, wie oben bereits erklärt. Im Rahmen der Wirkstoffproduktion muss der gesamte Prozess durch Dokumentation der Produktionsparameter wie beispielsweise Temperatur, pH-Wert, Sauerstoff- und Kohlendioxid-Sättigung, Prozessdauer und eingesetzte Hilfsstoffe beschrieben werden. Idealerweise sollte nur mit einer Zelllinie im Produktionsbereich gearbeitet werden, um Fremd- oder Kreuzkontaminationen zu vermeiden. Zusätzliche In-Prozess-Kontrollen müssen die tatsächliche Qualität belegen. Ein häufiges Problem ist eine mögliche Fremdkontamination von außen oder die Aktivierung von Retroviren, die mit der Produktionslinie eingebracht werden.

Je nach Anforderungen des zu kultivierenden Organismus sind verschiedene Bioreaktorsysteme zu wählen. Prokaryonten mit einer stabilen Zellwand können in Bioreaktoren mit Rührwerken kultiviert werden, da sie wenig empfindlich gegenüber den entstehenden Scherbewegungen sind. Eukaryontische Zellen be-

sitzen keine Zellwand und sind sehr empfindlich gegenüber physikalischen Einwirkungen, weshalb zu ihrer Kultivierung häufig Airlift-Bioreaktoren benutzt werden, um Zellschäden durch rotierende Flügel zu vermeiden. Bei Airlift-Bioreaktoren wird am Boden das Luft/CO_2-Gemisch eingeblasen, das durch eingesetzte Prallbleche zu einer Konvektion des flüssigen Mediums führt.

Ein dritter, häufig verwendeter Reaktortyp ist der sogenannte Membranbioreaktor oder auch Hohlfaserreaktor. Technisch handelt es sich um die Kombination einer Ultrafiltrationseinheit mit einem Bioreaktor. Durch die semipermeable Membran der Hohlfasern, die häufig aus Polysulfon oder mikroporösem Polypropylen bestehen, werden Zellen zurückgehalten bzw. vom durchfließenden Medium getrennt, sodass nur der Durchtritt meist niedermolekularer Produkte oder Metabolite möglich ist. Von Vorteil ist ferner, dass unerwünschte polymere Produkte wie Polysaccharide, Fremdproteine und Enzyme zurückgehalten werden und die Produktaufarbeitung erleichtern. In der pharmazeutischen Industrie wird dieser Reaktortyp zur Biosynthese des Blutgerinnungsfaktors VIII (Kogenate) genutzt, der in BHK Zellen exprimiert wird. Dabei zeichnet sich die Produktion durch eine hohe Zelldichte im Perfusionsreaktor und durch entsprechend hohe Ausbeute aus.

Die qualitative Zusammensetzung des Nährmediums hängt von den Anforderungen des zu kultivierenden Organismus ab. Für tierische Zellen sind diese häufig wesentlich komplexer als für Mikroorganismen. Typische Medien für Säugerzellen bestehen beispielsweise aus Mineralsalzen, Antibiotika, Vitaminen und physiologischen Proteinen wie Wachstumsfaktoren, Insulin oder Transferrin. Häufig wird dem Medium fötales Kälberserum (FCS) hinzugesetzt, dessen Einsatz wegen der möglichen Prionenkontamination nicht ohne Risiko ist. Neuere Entwicklungen werden in der Zukunft vermutlich einen Verzicht auf FCS erlauben, da mit dem Produkt Albumax ein gentechnisch hergestelltes Albumin zur Verfügung steht.

Säugerzellen können nach ihrem Wachstumsverhalten in adhärierende und nicht-adhäriende Zelltypen unterschieden werden. Adhärierende Zellen wachsen nur auf festen Medien, sie bilden eine Zellmonoschicht und stellen bei vicinalen Kontakt ihr Wachstum ein. Der überwiegende Teil der eingesetzten Produktionslinien zeigen adhärentes Verhalten, weshalb sie auf Glas-, Zirkon- oder Polystyrolkugeln angezüchtet werden können. Erfolgreiche Technologien nutzen bei der Kultivierung von Säugerzellen mit hoher Zelldichte Verfahren zur Immobilisierung. Der Vorteil dieser Verfahren ist, dass zur Erhöhung der Raum-Zeit-Ausbeute Zellen in offenporigen Mikroträgern und bei Einsatz im Wirbelschichtreaktor deutlich länger und effizienter kultiviert werden können. Nach diesem Verfahren wird beispielsweise Follitropin (Puregon) hergestellt.

Neben der detaillierten Darstellung der Produktion im Bioreaktor sei der Vollständigkeit halber kurz auf die chemische Synthese kurzkettiger Peptide mit weniger als 70 Aminosäuren eingegangen, die im Routinebetrieb mit Hilfe von Syntheseautomaten gewonnen werden. Beispiele sind Oxytocin (Syntocinon), Gonadorelin (Lutrelef) und Desmopressin (Minirin), aber auch das Antisense-Oligonucleotid Fomivirsen (Vitravene) wird chemisch hergestellt.

4.4.1.5 **Extraktion und Anreicherung**

Die Gesamtheit der Arbeitsschritte der Gewinnung des gewünschten Endproduktes aus einem Kulturansatz wird als Downstream-Prozess bezeichnet. Zu diesen Arbeitsschritten wird in der pharmazeutischen Industrie die Gewinnung, Isolierung, Aufreinigung, Formulierung und Konfektionierung eines Fermentationsproduktes zum fertigen Endprodukt gezählt. Alle Aufarbeitungsschritte müssen auch hier validiert sein und müssen für die Zulassungsbehörden und zur Absicherung des pharmazeutischen Unternehmers dokumentiert werden. Eine allgemein gültige Beschreibung des Downstream-Prozesses ist nicht möglich und richtet sich nach den Anforderungen und physikalisch-chemischen Eigenschaften des jeweiligen Produktes.

Im Gegensatz zu niedermolekularen Stoffen und Metaboliten liegen die gewünschten Proteine als sogenannte Single-Cell-Proteine intrazellulär vor. Prokaryontische Produzenten wie *E. coli* sezernieren diese nicht in das Medium, sondern akkumulieren die Proteine im Cytosol, wo sie als Inklusionskörper nach Überschreiten des Löslichkeitsproduktes ausfallen oder aggregieren. Inklusionskörper zeigen Probleme hinsichtlich der Renaturierung des präzipitierten Proteins. Unter Einsatz verschiedener Renaturierungsreagienzen (Harnstoff, Guanidinhydrochlorid, EDTA, Dithioerythrol) werden Proteine wieder gelöst und erlangen im Idealfall ihre native Konformation wieder, die wichtig für die biologische oder pharmakologische Wirkung ist. Die nachträgliche *in vitro* Faltung der Proteinkonformation ist aber ein komplizierter meist empirischer Prozess, der stark von Faktoren wie Temperatur, Ionenstärke, pH, Eigenschaften des Renaturierungsmediums und Viskosität abhängt.

4.4.1.6 **Validierung des Herstellungsprozesses**

Gültige Richtlinien, die von den wichtigsten Zulassungsbehörden der FDA und der europäischen EMEA regelmäßig über das Internet veröffentlicht werden, haben keinen gesetzlichen und nur empfehlenden Charakter. Die Erstellung der Richtlinien beruht auf Ergebnissen aus der Zusammenarbeit zwischen den Zulassungsbehörden und den pharmazeutischen Unternehmen. Daher sind Abweichungen immer gesondert zu begründen. Zusammengefasst beschreiben die Empfehlungen (Guidelines, Notes of Guidance) Verfahrensabläufe zur Produktion und Prüfung von rekombinant hergestellten Produkten, die Dokumentation von Ergebnissen, aber auch das Verfassen von Zulassungsanträgen. Einige wesentliche Qualitätskriterien sollen kurz diskutiert werden.

Verunreinigungen durch Bakterien und Pilze Eine Verunreinigung durch Bakterien oder Pilze während des biotechnologischen Herstellungsprozesses ist selten, da alle Ausgangsstoffe durch selektive Sterilitätstest ausreichend geprüft werden können. Typische Kontaminationen sind deshalb virale Kontaminationen oder das Einbringen von Mycoplasmen, die nicht durch gebräuchliche Sterilfiltration mit 0,22 µm Filter zurück gehalten werden können. Um dieses Problem zu umgehen werden vielfach 0,1 µm Filter eingesetzt, die sicher Myco-

plasmen entfernen können. Neben Mikroorganismen selbst sind mikrobielle Produkte wie Lipopolysaccharide als Pyrogene (dies sind Partikeln, die, wenn sie in die Blutbahn gelangen, Fieber verursachen) ein ernstes Problem. Bei unsachgemäßer Verdünnung oder Zubereitung von Nährlösung besteht ein Kontaminationsrisiko. Durch Ultrafiltration oder spezielle Zeta-Filter können Pyrogene abgetrennt werden.

Virale Kontaminationen Eine virale Verunreinigung ist im Herstellungsprozess und bei der Prüfung des Endproduktes schwerer nachzuweisen und zu beseitigen. Viren lassen sich nicht durch Standardsteriltests nachweisen und nicht mit Sterilfiltern (0,1 µm) abtrennen. Kontamination mit Viren erfolgt häufig in Forme von Retroviren aus der Produktionslinie selbst, wie beispielsweise HI-, Hepatitis B-, Epstein-Barr-, SV40- oder Cytomegalie-Virus, durch Einschleppen aus mangelhaft aufbereiteten tierischen Seren, die in Nährmedien eingesetzt werden, oder durch kontaminierte chromatografische Säulen im Downstream-Prozess. Der Nachweis viraler Infektionen erfolgt mit Hilfe der PCR-Technik oder mit Immuno-ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay-) Testverfahren, die zur Prüfung auf virale Infektion der Produktionslinien intensiv genutzt wird. Methoden der Abtrennung von Viren sind vorwiegend physikalischer Natur, wie Ultrafiltration oder Säulenchromatographie. Die Anwendung von Hitze oder chemischer Stoffe führt meist zu einer biologischen Inaktivierung des therapeutischen Proteins.

Fremdproteine Bei jeder biotechnologischen Produktion synthetisieren die Produzenten auch unerwünschte Proteine, die durch verschiedene Methoden der Filtration oder Chromatographie abzutrennen sind. Wie die Beispiele des rekombinant gewonnenen Insulins, rekombinanten Erythropoietins oder Follitropins in der Vergangenheit gezeigt haben, ist bei Anwesenheit fremder Proteine mit einem hohen allergischen Potential für den Patienten zu rechnen, das von leichten Immunreaktionen bis zum anaphylaktischen Schock reicht. Unter Fremdproteine fallen nicht nur chemisch unterschiedliche Proteine, sondern auch durch den Produzenten falsch oder unvollständig biosynthetisierte gewünschte therapeutische Proteine. Quelle möglicher Fremdproteine muss nicht nur der Produzent sein, sondern auch Nährmedien oder Liganden aus dem Säulenmaterial sind denkbar. Nachweisverfahren zur qualitativen und quantitativen Bestimmung von Fremdproteinen und Qualitätssicherung sind die 2D-Gelelektrophorese, HPLC-MS und Immunoassays.

Fremd-DNA DNA im Endprodukt ist zum einen eine wirtsspezifische Verunreinigung oder ist als Marker-DNA zur Kontrolle des Downstream-Prozesses absichtlich hinzugegeben worden. Aufgrund einer möglichen onkogenen Wirkung muss DNA aus dem Endprodukt entfernt werden. Nach internationalen Richtlinien ist der maximale Gehalt auf 10 pg pro Dosis begrenzt. Fremd-DNA, aber auch Fremd-RNA, kann effektiv durch Nucleasen abgebaut werden. Ein

Beispiel ist Benzonase, eine gentechnisch veränderte Endonuclease, die spezifisch Nucleinsäuren abbaut ohne rekombinante Proteine zu zerstören.

Chemische Verunreinigungen Chemische Verunreinigungen sind meist niedermolekulare Stoffe wie Lipide, Vitamine, Antibiotika oder hochmolekulare Stoffe wie Polysaccharide, die durch den Produzenten oder durch das Nährmedium eingeführt wurden. Der Großteil der Verunreinigungen stammt aus exogenen Quellen wie Nährmedien oder Rückständen aus Lösemitteln (z. B. Detergentien, Salze, proteolytische Inhibitoren), die bei der Reinigung und Pflege von Bioreaktoren und angeschlossenen technischen Anlagen zurückbleiben. Der Nachweis von Rückständen erfolgt durch HPLC-MS oder GC-MS.

Identität der aktiven Substanz Rekombinant hergestellte therapeutische Proteine werden nach internationalen Standards der Zulassungsbehörden und der International Conference on Harmonisation (ICH) geprüft. Die pharmakologisch aktive Substanz wird auf Identität, Reinheit und Gehalt untersucht. Die Prüfparameter umfassen beispielsweise relative Molekularmasse, isoelelektischen Punkt, Ladung, Löslichkeit und Hydrophobizität. Im Rahmen dieses kurzen Beitrages und der Vielfalt der heute auf dem Markt befindlichen Proteine ist eine vollständige Auflistung wichtiger analytischer Größen nicht möglich, stattdessen sei auf die im Internet veröffentlichen Vorschriften und Monographien verwiesen. Neben den physikalisch-chemischen Eigenschaften müssen therapeutische Proteine auf ihre korrekte Primärstruktur und Proteinfaltung mit Hilfe der NMR, Röntgenspektroskopie oder immunchemischer Methoden hin untersucht werden. Die Primärstruktur wird nach enzymatischer Spaltung in kurze Fragmente mit Hilfe der Gelelektrophorese oder HPLC charakterisiert. Von hohem Interesse ist die HPLC-MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation-Time of Flight) Methode, die eine Sequenzanalyse direkt am dem intakten Protein erlaubt. Besondere Berücksichtigung finden chemische Veränderungen wie die N-terminale Methionylierung, Anwesenheit des *N*-Formylmethionins oder Signalsequenzen, die durch die bakterielle Proteinbiosynthese zu erklären sind. Ferner lassen sich N- und C-terminale Modifizierungen des therapeutischen Proteins durch proteolytische Prozesse nachweisen oder die Ausbildung von falschen oder zusätzlichen Disulfidbrücken (Beispiel Insulin) durch Oxidation.

Handelt es sich um glycosylierte therapeutische Proteine, so ist das Muster der Saccharid-Ketten zu prüfen und ggf. mit dem der natürlichen humanen Form abzugleichen. Posttranslationale Prozesse führen, wie bereits oben beschrieben, zu signifikant anderen *N*- und *O*-Glycosylierungen aber auch zu möglichen Acetylierungen, Hydroxylierungen, γ-Carboxylierungen, Desamidierungen und unerwünschten Oxidationen. Die korrekte posttranslationale Modifizierung durch den Produzenten kann mit Hilfe der isoelektrischen Fokussierung, Kapillarelektrophorese und Massenspektroskopie nachgewiesen werden.

Gehalt und Wirksamkeit Die Bestimmung des Gehaltes erfolgt mit Absolutmethoden, die sich auf die Aminosäurezahl oder Stickstoffmenge (Mikro-Kjeldahl-Bestimmung) im Molekül beziehen. Die Proteinbestimmungen werden nach Lowry oder Bradford durchgeführt, allerdings muss eine Validierung auf die Absolutmenge vorab erfolgen. Das Europäische Arzneibuch beschreibt nur ein relativ kleines Spektrum an möglichen bioanalytischen Methoden, die zur Charakterisierung des Produktes genutzt werden. Häufig werden in den einzelnen Monographien weitere substanzspezifische Untersuchungen gefordert.

Die Prüfung auf Wirksamkeit muss für jede Charge durchgeführt werden und muss in nationalen oder internationalen Einheiten pro Milliliter angegeben sein. Wenn dieses nicht möglich ist, so erfolgt die Angabe in biologischen Einheiten, die mit einem hinterlegten internationalen Standard kalibriert wurden. Es wird empfohlen, dass die biologische Wirkung mit physikochemischen Eigenschaften korreliert wird.

Proteinformulierung Rekombinante therapeutische Proteine müssen wegen ihrer Instabilität bei oraler Gabe parenteral appliziert werden. Sie unterliegen der Monographie „Parenterale Zubereitungen“ und müssen frei von Schwebstoffen sein, sie dürfen keine Pyrogene enthalten und sollten als Injektionslösung hinsichtlich Gewebetonizität und pH Wert physiologischen Bedingungen angepasst sein.

4.4.1.7 Literatur

O. Kayser (2002) Grundwissen Pharmazeutische Biotechnologie. Teubner, Stuttgart-Leipzig

O. Kayser, R. H. Müller (2000) Pharmazeutische Biotechnologie. WVG Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart

K. Schügerl (1997) Bioreaktionstechnik: Bioprozesse mit Mikroorganismen und Zellen. Birkhäuser, Basel-Boston-Berlin

G. Kretzmer (2002) Industrial processes with animal cells. Appl. Microbiol. Biotechnol. 59:135–142

F. Lottspeich, H. Zorbas (1998) Bioanalytik. Spektrum Verlag, Heidelberg

R. Pearlman, Y. Wang (Hrsg.) (1996) Formulation characterisation & stability of protein drugs. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht-New York-London

4.4.2 Blutpräparate

Andreas Greinacher

Beitrag 4.4.2 wurde übernommen aus der 5. Auflage von Chemische Technik, herausgegeben von R. Dittmeyer, W. Keim, G. Krysa, A. Oberholz, Band 8, Arzneimittel

Humanes Blut ist die Grundlage für die Herstellung einer Vielzahl von Medikamenten. Therapeutisch eingesetzt werden ausschließlich die im Folgenden beschriebenen Blutkomponenten. Die bis vor einigen Jahren als „Standardpro-

dukt“ aus einer Blutspende hergestellte und transfundierte Vollblutkonserve gilt als obsolet. Blut wird heute in seine Bestandteile aufgetrennt. Unterschieden werden Fertigarzneimittel und Spezialpräparationen. Diese Übersicht behandelt die in Tabelle 4.4.2.1 aufgeführten Fertigarzneimittel aus Blut.

In der Europäischen Union sind die Anforderungen an Arzneimittel aus humanem Blut durch die Europäischen Richtlinien festgelegt. In einzelnen Staaten können darüber hinausgehende Anforderungen gestellt werden. Diese werden derzeit im Rahmen der Harmonisierungsmaßnahmen weitgehend an die EU-Richtlinien angeglichen.

Die Übertragung des HI-Virus mit Medikamenten aus humanem Blut in den 1980er Jahren hat zu einer Neubewertung der Sicherheitsanforderungen an Medikamente aus humanem Blut geführt. Im Interesse einer möglichst hohen Sicherheit gelten Mindestanforderungen für die Zulassung zur Blutspende (EU Richtlinie 2002/98/EG, Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens, Richtlinien der Bundesärztekammer und des Paul-Ehrlich Instituts zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten; Richtlinien der Bundesärztekammer und des Paul-Ehrlich-Instituts für die Herstellung von Plasma für besondere Zwecke (Hyperimmunplasma); Richtlinien des Europa-

Tab. 4.4.2.1 Aus Blut hergestellte Fertigarzneimittel.

Quelle	Fertigarzneimittel
Einzelspende Vollblut	Erythrocytenkonzentrat Thrombocytenkonzentrat aus Apherese Granulocytenkonzentrat gefrorenes Frischplasma Stammzellpräparat aus Nabelschnurblut
Mehrere Blutspenden Vollblut	Gepooltes Thrombocytenkonzentrat Virusinaktiviertes Poolplasma
Gepoolte Plasmaspenden	Faktor VIII Faktor IX Faktor XIII Faktor VII Fibrinogen Prothrombinkomplex-Präparate (PPSB) Antithrombin Faktor VIII-Inhibitor Bypass (FEIBA) Protein C Immunglobulin-Konzentrate Humanalbumin Plasmaproteinlösung Trypsin-Inhibitor Gewebekleber C1q-Inhibitor Impfstoffe

rates zur Herstellung, Anwendung und Qualitätssicherung von Blutkomponenten; Stufenpläne und Bekanntmachungen des Paul-Ehrlich-Instituts zur Abwehr von Arzneimittelrisiken).

Die Prüfverfahren umfassen Anamnese, orientierende körperliche Untersuchung und Laboruntersuchungen. Die Spendetauglichkeit muss vor jeder Blutspende durch einen Arzt festgestellt werden. Personen mit einem erhöhten Risiko für eine Infektion mit durch Blut übertragbaren Erkrankungen werden von der Spende ausgeschlossen, z. B. Prostitution und Männer mit homosexuellen Kontakten (HIV, Hepatitis); Operationen, Tätowierung, Piercing oder Ohrloch-Stechen innerhalb der letzten sechs Monate (HIV, Hepatitis); Aufenthalt in Malariagebieten oder Gebieten mit endemischem Vorkommen anderer transfusionsrelevanter Erreger (z. B. Sommermonate in den USA wegen West-Nile Virus); längerer Aufenthalt in Großbritannien, Behandlung mit Hypophysenextrakten oder Dura Mater Transplantat (Variant Creutzfeldt-Jakob Disease, vCJD). Weiterhin werden Personen ausgeschlossen, die bestimmte Medikamente erhalten, oder an Erkrankungen leiden, die mit dem erhöhten Risiko einer bakteriellen Infektion verbunden sind (z. B. Diabetes mellitus, entzündliche Darmerkrankungen), sowie alle Personen, die an einer bösartigen Erkrankung leiden oder gelitten haben. Zur Unterbrechung möglicher Infektions-Übertragungsketten wird derzeit diskutiert, dass alle Personen, die jemals eine Blutübertragung erhalten haben, von der Blutspende ausgeschlossen werden.

Weitere Mindestvoraussetzungen für die Erfüllung der Sicherheit ist die Testung jeder Spende auf folgende Merkmale mit einem nicht pathologischen Resultat: Leberenzyme (Alanine Transaminase, ALT, Serum Glutamic Pyruvic Transaminase, SGPT), Hepatitis B-Antigen, Anti-Hepatitis C-Antikörper, Anti-HIV 1,2-Antikörper, Treponema Pallidum-Antikörper, Ausschluss von RNA des Hepatitis C-Virus und des HI-Virus mittels der Polymerase-Kettenreaktion. Einzelheiten der einschlägigen Sicherheitsanforderungen können sich ändern, so wird zur Zeit die Abschaffung der Transaminasenbestimmung bei Blutspendern diskutiert.

Einzelne Produkte unterliegen zusätzlichen Anforderungen, dies betrifft vor allem die Plasmaproteinkonzentrate. Hier werden Ausgangsmaterial und Endprodukte mittels der Polymerase-Kettenreaktion zusätzlich auf Hepatits B-Virus-DNA, Parvovirus B19-DNA und Hepatitis A-Virus-DNA getestet. Die Produkte werden während der Herstellung mindestens zwei Verfahren der Virusabreicherung bzw. der Pathogeninaktivierung unterzogen.

Die Leitlinien der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten werden regelmäßig überarbeitet. Sie geben den aktuellen medizinischen Standard in der Behandlung wieder.

4.4.2.1 **Erythrocytenkonzentrate**

Herstellung Die Auftrennung von Vollblut (Abb. 4.4.2.1) erlaubt die Gewinnung von Blutkomponenten für eine „Hämotherapie nach Maß“. Empfehlungen zur Anwendung von Blutkomponenten sind in den Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten der Bundesärztekammer niedergelegt.

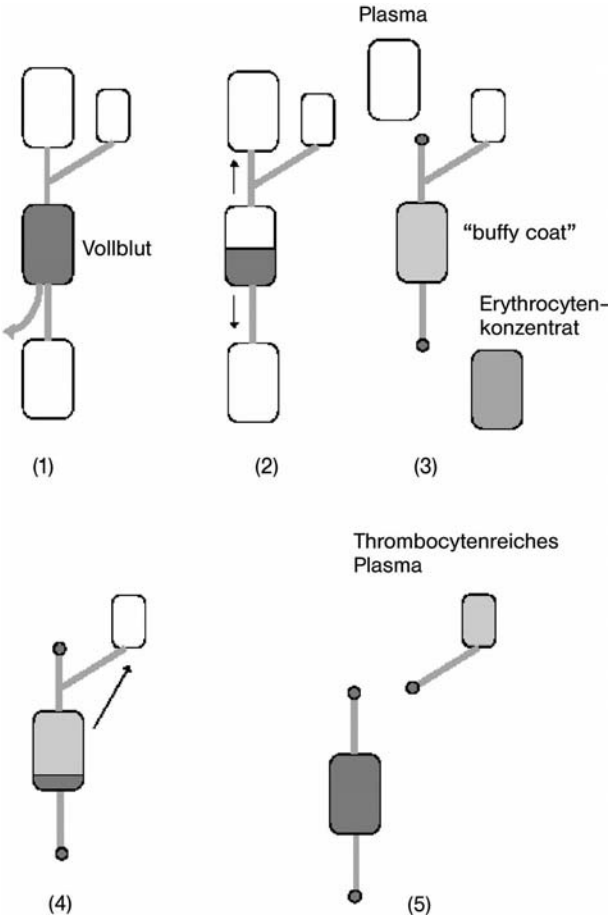


Abb. 4.4.2.1 Fraktionierung von Vollblut in einem Vierfachbeutelsystem: (1) Vollblut im Entnahmebeutel wird zentrifugiert (2), Plasma im Überstand und Erythrocytenkonzentrat werden in die vorgesehenen Beutel eingefüllt (3), Der verbliebene „buffy coat" im Entnahmebeutel (4) wird erneut (bei niedrigen Drehzahlen) zentrifugiert und das plättchenreiche Plasma im Überstand abgepresst.

Bei einer normalen Blutspende werden 450–500 mL Blut in den Entnahmebeutel (Primärbeutel) eines Systems entnommen, das meist aus drei bis fünf, mit Schläuchen verbundenen, Beuteln besteht. Der Primärbeutel enthält 63–70 mL einer pyrogenfreien, sterilen Stabilisator-Citratlösung zur Hemmung der Blutgerinnung. Das Vollblut wird in einem ersten Schritt durch Zentrifugation bei hohen Umdrehungszahlen in die zellulären Bestandteile und Plasma aufgetrennt. Nach der Zentrifugation des Vollbluts befinden sich die Erythrocyten im Sediment, das Plasma im Überstand. In einer weißlich gefärbten Grenz-

schicht (häufig als „buffy coat“ bezeichnet) befinden sich Leukocyten und Thrombocyten. Aus dieser Schicht können die Thrombocyten aus einer Vollblutspende in einem weiteren Präparationsschritt gewonnen werden.

Durch Filtration über spezielle Kunststofffaserfilter werden Erythrocytenkonzentrate weitgehend von Leukocyten gereinigt (99,9 % Reduktion der Leukocyten). Diese Entfernung von Leukocyten kann durch zwei Verfahren erreicht werden: 1. durch Filtration des Vollblutes vor der Trennung von Plasma und Erythrocyten (hierbei kommt es auch zu einem Verlust der Thrombocyten) oder 2. durch Filtration des Erythrocytenkonzentrates nach der Auftrennung des Vollblutes in seine Bestandteile (Plasma, Erythrocytenkonzentrat und buffy coat). Nach der Leukocytenentfernung werden die Erythrocyten in eine Stabilisatorlösung überführt. Eine selten angewandte Methode ist die Gewinnung von Erythrocytenkonzentraten durch Apherese, hier erfolgt die Leukocytendepletion während der Auftrennung.

Qualitätskriterien für Erythrocytenkonzentrate sind (Stand Januar 2004): Volumen 200–350 mL; Hämatokrit 50–70 %, Hämoglobingehalt $\geq$40 g ($\geq$ 24,8 mmol), Leukocyten $< 1 \cdot 10^6$, Plasma < 25 mL, Hämolyse < 0,8 %. Wirksame Bestandteile sind Erythrocyten. Andere Zellen wie Leukocyten und Thrombocyten, Plasmaproteine, Stabilisatoren und Weichmacher aus den Blutbeutel-Kunststofffolien (Di-(2-ethylhexyl)phthalat, DEHP) sind Beimengungen bzw. Hilfsstoffe. Durch Lagerung kommt es zu Veränderungen der Erythrocyten, u. a. zu einem Verlust an Verformbarkeit *in vivo*. Die Lagerungsschäden werden nach Transfusion jedoch innerhalb von ca. 40–70 h wieder regeneriert. Die Halbwertzeit der Erythrocyten eines Erythrocytenkonzentrates *in vivo* beträgt ca. 55–60 Tage. Erythrocytenkonzentrate können unter strenger Einhaltung der Kühlkette bei 4±2 °C je nach verwendeter Stabilisatorlösung 42–49 Tage gelagert werden.

Indikation Erythrocytenkonzentrate werden eingesetzt zur Vermeidung unerwünschter Folgen einer chronischen Anämie oder einer vitalen Bedrohung durch einen akuten Blutverlust. Jüngere Patienten mit normaler kardialer Funktion tolerieren Hämoglobinkonzentrationen um 6–7 g/dL, bei älteren Patienten mit koronarer Herzkrankheit kann dagegen die Aufrechterhaltung einer Hämoglobinkonzentration zwischen 10–12 g/dL notwendig sein. Für den aktuellen Bedarf an Erythrocytenkonzentraten gibt es noch eine Reihe weiterer Aspekte wie das Lebensalter, die Geschwindigkeit, mit dem es zu einem Blutverlust gekommen ist und das Vorhandensein von Begleiterkrankungen.

In letzter Zeit werden Fragen der Indikationsstellung von Erythrocytenkonzentraten zunehmend kritisch diskutiert. Die Resultate einer großen kanadischen Studie lassen die Schlussfolgerung zu, dass Komplikationsraten und Überlebenszeitraten bei Intensivpatienten bei einem restriktiven Transfusionsregime (angestrebte Hämoglobinkonzentration 7–10 g dL^{-1}) im Vergleich zu einem „liberaleren“ Regime deutlich überlegen waren. Die Ursachen für diese Zusammenhänge sind noch nicht vollständig geklärt. Bei einem 70 kg schweren Patienten kommt es nach Transfusion eines Erythrocytenkonzentrates zum Anstieg der Hämoglobinkonzentration um 1–1,5 g dL^{-1}.

Tab. 4.4.2.2 Merkmale des AB0-Blutgruppensystems – Antigene und Isoagglutinine.

Blutgruppe („Antigen“)	Vorhandene Isoagglutinine	Verträgliches Erythrocytenkonzentrat
0	Anti-A, Anti-B	0
A1, A2	Anti-B	A und 0
B	Anti-A	B und 0
A1B, A2B	Keine	AB, A, B und 0

Berücksichtigung von Blutgruppen, irregulären Antikörpern Nach Möglichkeit sollte blutgruppengleich im AB0-System transfundiert werden, jedoch immer kompatibel. Die bei jedem Menschen vorhandenen Isoagglutinine (Alloantikörper gegen A und B Blutgruppe) führen sonst zu einer hämolytischen Transfusionsreaktion. Bei den plasmaarmen Erythrocytenkonzentraten müssen die Isoagglutinine im verbleibenden Plasmarest der Konserve nicht berücksichtigt werden (Tabelle 4.4.2.2).

Rhesus (D)-negative Patienten sollten D-negatives Blut erhalten (D ist sehr immunogen!). Bei Patienten mit irregulären erythrocytären Antikörpern (z. B. Anti-Kell) müssen diese ebenfalls bei der Auswahl von Erythrocytenkonzentraten berücksichtigt werden.

Sonderpräparationen

- **Gewaschene Erythrocytenkonzentrate**
  Durch mehrmalige Resuspension in steriler, isotonischer Kochsalzlösung und Abzentrifugation werden Plasmaproteinreste des Erythrocytenkonzentrates weitgehend entfernt (Plasmaproteingehalt $< 1{,}5\ g\ L^{-1}$). Indikationen sind die Versorgung von Patienten mit Unverträglichkeitsreaktionen auf Plasmaproteine, zum Beispiel anaphylaktische Reaktion auf IgA bei Patienten mit einem angeborenen IgA-Mangel.
- **Kryokonservierte Erythrocytenkonzentrate**
  Nach Zugabe von Gefrierschutzmitteln wird das Erythrocytenkonzentrat tiefgefroren und ist bei Temperaturen unterhalb von –80 °C nahezu unbegrenzt haltbar. Diese sehr aufwändige Methode wird zur Vorratshaltung von Erythrocytenkonzentraten mit sehr seltenen Blutgruppen angewendet.
- **Bestrahlte Erythrocytenkonzentrate**
  Erythrocytenkonzentrate werden, üblicherweise mit 30 Gy, bestrahlt, um die Teilungsfähigkeit von kernhaltigen Zellen zu hemmen. In diesem Fall kann das generelle Verbot des Bestrahlens von Arzneimitteln aus medizinischer Notwendigkeit nicht eingehalten werden. Indikationen für bestrahlte Erythrocytenkonzentrate sind immunsupprimierte Patienten und Vermeidung einer Graft-versus-Host Erkrankung. Für Spezialpräparationen gelten zum Teil abweichende Qualitätskriterien.

4.4.2.2 Thrombocytenkonzentrate

Herstellung Thrombocytenkonzentrate haben eine besondere wirtschaftliche Bedeutung. In einem Krankenhaus der Maximalversorgung mit Stammzelltransplantation werden pro Jahr Thrombocytenkonzentrate im Marktwert von ca. 2–3 Mio. Euro transfundiert. Thrombocyten können aus der Vollblutspende oder durch Aphereseverfahren gewonnen werden.

Die Gewinnung von Thrombocyten aus Vollblutspenden erfolgt von den meisten Herstellern aus dem „buffy coat". Der jeweils verbleibende buffy-coat aus vier bis sechs Vollblutspenden wird mit 200–300 mL Plasma oder einer Thrombocyten-Nährlösung resuspendiert und bei niedrigen Umdrehungen zentrifugiert. Der plättchenreiche Überstand wird über einen Leukocyten-Reduktionsfilter in einen zur Lagerung geeigneten Kunststoffbeutel überführt. Die Thrombocyten passieren den Filter, während die Leukocyten im Filter zurückgehalten werden.

Diese gepoolten Thrombocytenkonzentrate sind bezüglich der plättchenspezifischen Alloantigene und der HLA-Merkmale heterogen. Deshalb sind solche Präparate für die Anwendung bei immunisierten Patienten nicht geeignet.

Die für die Transfusion eines immunisierten Patienten erforderliche Dosis an Thrombocyten kann von *einem* kompatiblen Blutspender durch eine Thrombocytapherese gewonnen werden. Zu diesem Zweck werden Zellseparatoren verschiedener Hersteller verwendet. Hierbei wird das Blut des Spenders während der Spende in kleinen Volumina (150–300 mL) über Zentrifugationstechniken kontinuierlich in Fraktionen aufgetrennt. Die Thrombocyten werden gesammelt, die anderen Zellfraktionen und der größte Teil des Plasmas werden dem Spender direkt retransfundiert. Diese Technik erlaubt es, während einer Spende mehrere Liter Blut zu fraktionieren und damit auch Zellen, die in geringer Konzentration im Blut zirkulieren, in einer therapeutischen Dosierung anzureichern.

Qualitätskriterien sind ein Gehalt an Thrombocyten von $2–4 \cdot 10^{11}$, Leukocyten $< 1 \cdot 10^{6}$, keine Gerinnselbildung, pH 6,5–7,4 sowie Sterilität. Wirksame Bestandteile sind Thrombocyten in Plasma oder additiver Lösung mit 30–40 % Restplasmagehalt. Beimengungen sind Plasmaproteine, Leukocyten, Erythrocyten und Weichmacher. Die Halbwertzeit eines frischen Thrombocytenkonzentrates liegt nach Transfusion in einen gesunden Empfänger bei ca. 3–5 Tagen. Diese verkürzt sich infolge Lagerung des Thrombocytenkonzentrates und ist abhängig vom Verbrauch beim Patienten.

Thrombocytenkonzentrate können bei 20–22 °C unter ständiger Rotationsbewegung maximal 5 Tage gelagert werden. Unmittelbar vor dem Verbrauch ist darauf zu achten, dass das Produkt keine Thrombocytenaggregate enthält.

Dosierung und Beurteilung des Transfusionserfolgs Pool-Präparate aus vier bis sechs buffy coats enthalten ca. $2–4 \cdot 10^{11}$ Thrombocyten, Apherese-Präparate sollten mindestens $2 \cdot 10^{11}$ Thrombocyten enthalten. Es gibt keine verlässlichen *in vitro* Parameter zur Bestimmung der Qualität und der individuellen Kompatibilität von Thrombocytenkonzentraten. Zur Beurteilung des Erfolgs einer

Thrombocytentransfusion (gemessen am Anstieg der Thrombocytenzahlen) wird als Maßzahl häufig das „Corrected Count Increment“ (CCI) berechnet:

$$\text{Anzahl der transfundierten Thrombocyten} = \text{Anstieg der Thrombocytenwerte pro Mikroliter} \times \text{Körperoberfläche} \times 10^{11}$$

Ein CCI unter 7500 (gemessen 1 h nach Transfusion) und 5000 (24 h nach Transfusion) gilt als unzureichend.

Indikation Eine Indikation zur Thrombocytensubstitution ist gegeben, wenn eine Thrombocytopenie, oder seltener eine Thrombocyten-Funktionsstörung (Thrombocytopathie) zu einer Blutung führt, die vital bedrohlich ist oder die Funktion eines Organs irreversibel (ZNS, Auge) zu schädigen droht. Darüber hinaus werden Thrombocyten prophylaktisch transfundiert, um ein solches Ereignis zu verhindern. Als „Schwellenwert“ für Thrombocytentransfusionen bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen werden Werte zwischen 5000 und 20 000 Thrombocyten pro Mikroliter zur Blutungsprophylaxe diskutiert.

Berücksichtigung von plättchenreaktiven Alloantikörpern Wenn es zu einer Immunisierung gegen HLA-Antigene oder thrombocytäre Antigene gekommen ist, können nur noch mit einem Zellseparator von einem HLA-kompatiblen Spender gewonnene Thrombocyten eingesetzt werden. Bei Rhesus-D negativen Empfängern können die kontaminierenden Erythrocyten im Thrombocytenkonzentrat ein Anti-D induzieren (i.v. Anti-D Prophylaxe).

4.4.2.3 Granulocytenkonzentrate

Granulocytenkonzentrate werden heute ausschließlich mit dem Verfahren der Leukocytapherese unter Verwendung von Zellseparatoren gewonnen. Die geringen Dichteunterschiede zwischen Erythrocyten und Granulocyten machen die Gewinnung von Granulocyten technisch schwierig. Zur Erhöhung der Ausbeute an Granulocyten während einer Leukocytapherese werden dem Spender „Sedimentationsbeschleuniger“ (z. B. Hydroxyethylstärke) verabreicht oder es werden dem Zellspender vor der Spende zur Erhöhung der Zahl zirkulierender Granulocyten Corticosteroide gegeben. Auf diese Weise können Präparate mit einem Gehalt von ungefähr $1 \cdot 10^{10}$ Granulocyten gewonnen werden. Eine weitere Steigerung der Granulocytenausbeute (ca. $41 \cdot 10^{10}$) ist durch Stimulierung der Granulocytopoese des Spenders mit G-CSF möglich. Spender sollen nicht häufiger als viermal jährlich Granulocyten spenden.

Indikation für Granulocytenkonzentrate sind lebensbedrohliche bakterielle/mykotische Infektionen bei schwerer Neutropenie (weniger als 500 Granulocyten pro Mikroliter), die trotz adäquater antibiotischer/antimykotischer Therapie über mehr als 48 h nicht beherrschbar sind. Mit der Verfügbarkeit von G-CSF zur Gewinnung von Granulocytenpräparaten werden gegenwärtig Indikationen zur Granulocytentransfusion in Studien einer erneuten Bewertung unterzogen.

Granulocytenkonzentrate dürfen aufgrund ihres hohen Gehalts an vitalen kernhaltigen Zellen nur nach Bestrahlung mit 30 Gy transfundiert werden. Die Präparate sollten ABO- und D-kompatibel sein. Für CMV-negative Empfänger sollten Granulocyten von Anti-CMV-Antikörper-negativen Spendern präpariert werden. Qualitätskriterien sind eine ausreichende Zahl neutrophiler Granulocyten, geringe Hämolyse, keine Aggregate oder Koagel. Wirksame Bestandteile sind neutrophile Granulocyten in einer Dosierung von $2 \cdot 10^{10}$ Granulocyten. Beimengungen sind Erythrocyten, Thrombocyten, Plasmaproteine und Stabilisator. Die Halbwertzeit beträgt wenige Stunden. die Lagerfähigkeit ist unklar, eventuell sind ruhend bei Raumtemperatur bis zu 24 h möglich.

4.4.2.4 **Gefrorenes Frischplasma (GFP)**

Gefrorenes Frischplasma (GFP) steht als Präparat von einem einzelnen Spender oder als Teil eines Pools von mehreren hundert Spendern zur Verfügung. Das gefrorene Frischplasma eines Einzelspenders wird entweder durch Zentrifugation aus Vollblut (Volumen von ca. 200 mL, Abb. 4.4.2.1) oder maschinell mit dem Verfahren der Plasmapherese (bis zu 750 mL pro Plasmapherese) gewonnen und innerhalb von 6–18 h eingefroren. Gefrorenes Frischplasma von Einzelspendern muss derzeit (Stand Januar 2004) vier Monate einer Quarantänelagerung unterworfen werden. Danach wird der Spender erneut untersucht. Nur Plasma, dessen Spender nochmals nachuntersucht und unauffällig war, darf für die Therapie verwendet werden.

Pool-Plasma wird, ohne Nachuntersuchung des Spenders, einem Verfahren zur Virusinaktivierung unterzogen (z. B. Solvent-Detergent-virusinaktiviertes Plasma) und danach filtriert. Ein Plasmapool von maximal 400 L, dies entspricht 550–1600 Einzelspenden (je nach Volumen der Einzelspende) wird filtriert, dann mit dem Lösmittel Tri(*n*-butyl)phosphat (TNBP) und dem Detergenz Triton X100 inkubiert. Hierdurch werden lipid-umhüllte Viren sicher inaktiviert, nicht-umhüllte Viren und andere potentielle Pathogene jedoch nicht. Diese werden allerdings durch die im Plasmapool vorhandenen neutralisierenden Antikörper zumindest zum Teil opsoniert. Durch Ölextraktion, hydrophobe Chromatographie und Filtration werden TNBP und Triton X100, sowie weitere Viren entfernt. Durch die Filtrationsschritte ist Solvent-Detergent-behandeltes Plasma (SD-Plasma) frei von Zellen und Zellfragmenten.

Die Proteinkonzentration ist abhängig von der Plasmaproteinkonzentration des Blutspenders, die bei mindestens 60 g L^{-1} liegen muss. Die Aktivität der Gerinnungsfaktoren wird in Einheiten angegeben, wobei eine Einheit (E) eines Gerinnungsfaktors als diejenige Aktivität definiert ist, die in 1 mL eines Plasmapools enthalten ist. Diese Aktivitäten unterliegen individuellen Schwankungen von 0,6 bis 1,4 E mL^{-1}. Während SD-Poolplasma relativ einheitliche Werte aufweist, zeigt Einzelspender-Quarantäneplasma erhebliche individuelle Schwankungen. FVIII als Markerprotein sollte am Ende der maximalen Lagerungsdauer 70 % des Ausgangswertes erreichen, jedoch mindestens 70 IE dL^{-1} in einem Pool aus sechs Einzelplasmen. Neben den Gerinnungsfaktoren und Fibrinoly-

seenzymen enthält GFP auch deren Inhibitoren. Bei SD-behandeltem Plasma sind einige Gerinnungsfaktoren und insbesondere Protein S und die Fibrinolyse-Inhibitoren stark vermindert. Begleitstoffe sind Citrat und im Einzelspenderplasma geringe Mengen an Leukocyten, Thrombocyten und Erythrocyten, sowie Membranfragmente dieser Zellen. Gefrorenes Frischplasma wird unterhalb von –30 °C gelagert (Lagerdauer 1 Jahr, unter –40 °C, 2 Jahre). GFP soll nach dem Auftauen innerhalb von 4 h transfundiert werden. Nach dem Auftauen sollte es bei Raumtemperatur gelagert werden, da ansonsten bei 4 °C hochmolekulare Proteine (Faktor VIII, von Willebrand Faktor) ausfallen. Wirksame Bestandteile von GFP sind alle Proteine des normalen humanen Plasmas in physiologischer Konzentration.

Indikationen zur Plasmatransfusion sind Faktorenmangelzustände, für deren Substitution keine Einzel-Faktorenpräparate zur Verfügung stehen (F V, FX, F XI), Plasmaaustauschtherapie bei der thrombotisch-thrombocytopenischen Purpura (TTP), Austauschtransfusion bei Neugeborenen, Verlust- oder Verdünnungskoagulopathie, Blutung bei Leberparenchymerkrankungen mit nachgewiesener Koagulopathie. 1 mL GFP pro Kilogramm Körpergewicht erhöht den Faktorengehalt um ca. 1–2 %.

4.4.2.5 **Plasmafraktionierung**

Die Therapie mit einzelnen Proteinen des Plasmas (Abb. 4.4.2.2) erfordert deren Aufreinigung. Als Beispiel sei die Therapie der Bluterkrankheit Hämophilie A genannt. Hier fehlt den Patienten der Gerinnungsfaktor VIII. Dieser ist in einer Konzentration von 0,2 mg L^{-1} im Plasma vorhanden. Die restlichen ca. 60 g L^{-1} Protein und das Flüssigkeitsvolumen würden bei ausreichender Substitution des Faktor VIII den Organismus des Patienten völlig überlasten.

Zur Grobfraktionierung werden Fällungsmethoden verwendet. Hierbei wird die Bildung unlöslicher Aggregate aus Proteinmonomeren induziert. Dabei dürfen die Proteine nicht denaturiert oder inaktiviert werden, und die Fällungsmittel müssen leicht wieder entfernbar sein. Neutralsalze reduzieren dabei die Hydrathülle der Proteine, deren hydrophobe Bereiche dann Aggregate bilden. Organische Lösemittel senken die Dielektrizitätskonstante in der Proteinlösung. Metall-Ionen und Polyanionen heben die elektrostatische Abstoßung der Proteine durch Anlagerung in deren Ladungszentrum auf. Alle Fällungsverfahren sind von der genauen Einhaltung der Bedingungen abhängig. Dennoch sind die so gewonnen Fraktionen immer Proteingemische. Weitere Auftrennungsschritte, wie das Ammoniumsulfat-Aluminiumhydroxid-Verfahren und das Rivanol-Ammoniumsulfat-Verfahren ermöglichen die Aufreinigung von Albumin und Immunglobulinen. Dabei muss Aluminium möglichst aus dem Endprodukt entfernt werden. Hierbei sollte beachtet werden, dass bei der Neutralisation von Ammoniumsulfat Ammoniak freigesetzt wird, das die Thiolester-Verbindungen in einigen Plasmaproteinen zerstört.

Das Grundprinzip der Auftrennung von Plasmaproteinen besteht heute in der fraktionierten Ethanolfällung auf Basis des von Cohn in den 40er und 50er Jahren

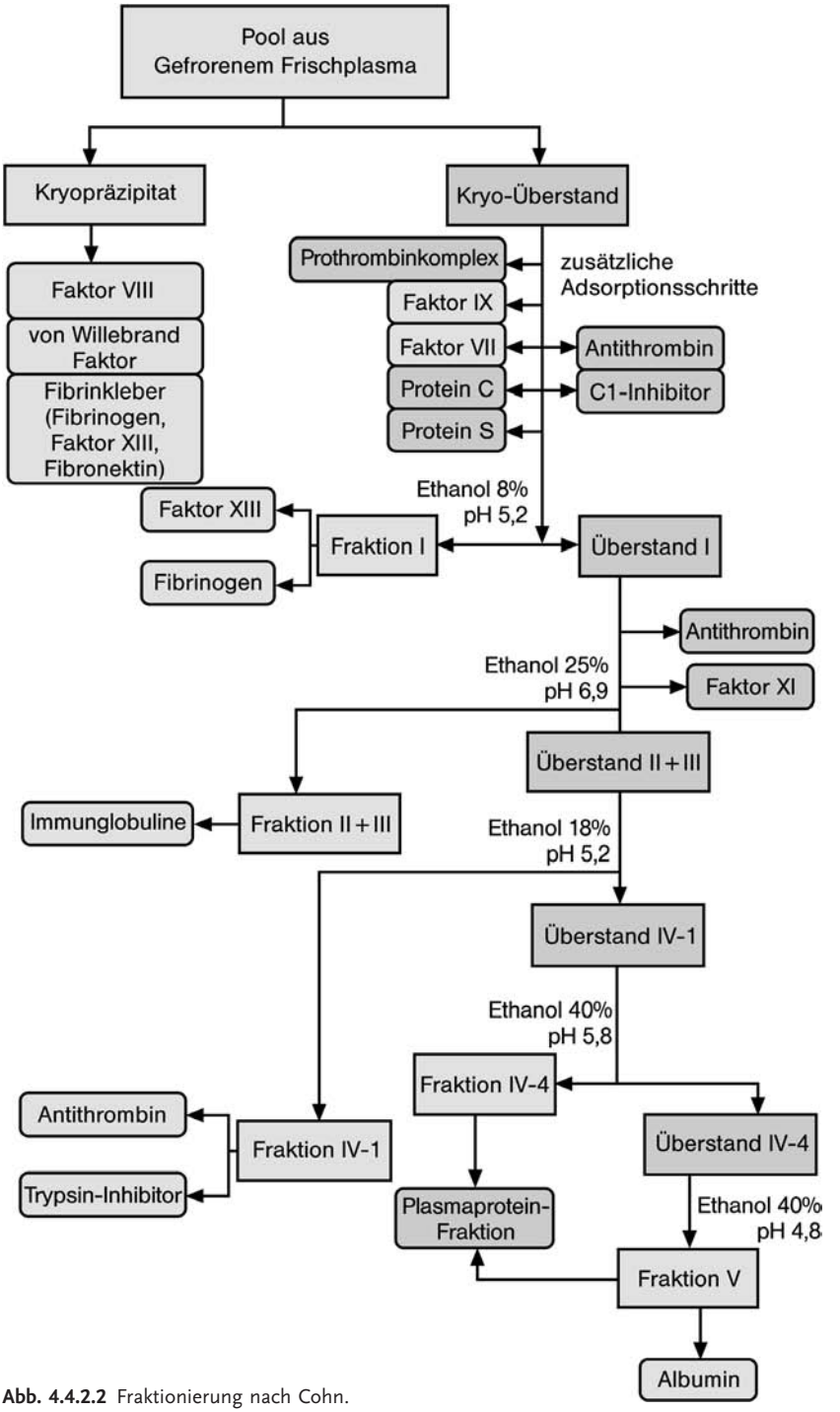


Abb. 4.4.2.2 Fraktionierung nach Cohn.

des letzten Jahrhunderts beschriebenen Verfahrens, das in mindestens zwölf verschiedenen Modifikationen großtechnische Anwendung findet. Hierbei werden große Plasmapools aus bis zu 20 000 Einzelspenden bei niedrigen Temperaturen (2 °C) aufgetaut. Aus dem Kryopräzipitat werden Faktor VIII, von Willebrand Faktor und Fibrinogen für Fibrinkleber gewonnen. Aus dem Überstand werden die Proteine des Prothrombinkomplexes, Faktor IX, C1q-Inhibitor und Protein C und nach weiteren Fällungen, Faktor XIII, Fibrinogen (Fraktion I), Immunglobuline (Fraktion II und Fraktion III), Antithrombin (Fraktion I Überstand), Plasmaprotein-Fraktion (Fraktion IV-1) und zum Schluss Albumin (Fraktion V) gewonnen (Abb. 4.4.2.2). Die weiteren Verfahren bei der Aufreinigung von Plasmaproteinen umfassen Fällungsmethoden (Mineralsalze, organische Lösemittel, Komplexbildner, Euglobinfällung, Perchlorsäurefällung), Elektrodialyse, Elektrophorese (Papier-, trägerfreie Polyacrylamid-), chromatografische Verfahren (Affinitäts-, Ionenaustausch-, hydrophobe, Gel-, Liganden-, monoklonale Antikörper-Chromatographie), Extraktion, Gelfiltration, Kristallisation, Präzipitation, Ultrafiltration und Ultrazentrifugation.

Alle Plasmen müssen vor der Verarbeitung einer mindestens zweimonatigen Sperrlagerung unterzogen werden, damit sie aussortiert werden können, falls der Spender in der Zwischenzeit gesundheitlich auffällig wird. Weiterhin müssen alle Produkte Verfahren unterzogen werden, die umhüllte Viren um mehr als 10 log-Stufen und nicht umhüllte Viren um mehr als 6 log-Stufen reduzieren. Aus Sicherheitsgründen sollen, wenn immer möglich, mindestens zwei Verfahren der Virusabreicherung kombiniert werden. Die in der Abbildung 4.4.2.2 dargestellten Verfahren der Kälte-Ethanolfällung und Immunaffinitäts-Chromatographie (FVIII und Protein C) reduzieren beispielsweise die Viruslast. Weitere Verfahren sind in Tabelle 4.4.2.3 zusammengefasst. Ein derzeit ungelöstes Problem ist die Verhinderung der Übertragung von Prionen (Ursache der vCJD-Erkrankung). Diese lassen sich aufgrund ihrer Stabilität nur durch Verfahren inaktivieren, die zur Zerstörung der Plasmaproteine führen würden.

Humanalbumin Humanalbumin wird durch alkoholische Fällung aus Poolplasma gewonnen (Fraktion V) und für mindestens 10 h bei 60 °C pasteurisiert. Es enthält mindestens 95 % Albumin, zusätzlich Elektrolyte wie Natrium- (30–160 mmol L^{-1}) und Kalium (< 0,2–2 mmol L^{-1}) sowie Glucose (bis 50 g L^{-1}) und Stabilisatoren (Natriumoctanoat bis 3,2 g L^{-1}, Acetyltryptophan bis 4,29 g L^{-1}), potentielle Begleitstoffe sind Aluminium- und Vanadium-Ionen. Es gibt isoonkotische (Albumingehalt 4–5 %) und hyperonkotische (Albumingehalt 20–25 %) Präparationen.

Qualitätskriterien sind 95 % Albumin, maximal 10 % Polymere und Aggregate, keine Isoagglutinine (Anti-A, Anti-B) sowie ein niedriger Aluminium-Gehalt. Humanalbumin hat bei vor Licht geschützter Lagerung bei Raumtemperatur eine Haltbarkeit von fünf Jahren. Humanalbumin wird bei Hypovolämie und Albuminmangel gegeben (Indikationen werden zunehmend eingeschränkt).

Tab. 4.4.2.3 Verfahren zu Virusabreicherung bei der Plasmafraktionierung.

Prinzip	Verfahren	Beschreibung	Effektivität/ Probleme	Eingesetzt bei der Herstellung von
Feuchte Hitze	Pasteurisierung	10 h bei 60 °C; 20 h bei 60 °C in Lösung mit Stabilisatoren	Faktor VIII wird zu 40% zerstört, vereinzelt HBV und HCV Übertragung bei Gerinnungsfaktoren, nicht bei Albumin	Gerinnungsfaktoren, Inhibitoren, Immunglobulinen, Plasmaproteinfraktion, Albumin
Wasserdampf, Druck	Gefriergetrocknetes Konzentrat wird mit Wasserdampf behandelt	10 h bei 60 °C, 119 kPa, ggf. plus 1 h bei 80 °C, 137,5 kPa	Vereinzelt HBV und HCV Übertragungen	Gerinnungsfaktoren, Inhibitoren
Trockene Hitze	Erhitzung des lyophilisierten Endprodukts	144–153 h bei 60 °C, 72 h bei 80 °C, 30 min bei 100 °C	Keine Virusübertragungen bekannt	Gerinnungsfaktoren, Plasmaproteinfraktion
Organische Lösungsmittel plus Detergenzienbehandlung des Plasmas	Zerstörung der Virus-Lipidhülle	0,3% TNBP plus 1% Tween 80 oder Triton X 100	Nur umhüllte Viren	Gerinnungsfaktoren, Immunglobuline, SD-Plasma
Mechanische Abtrennung	Elimination von Viren durch Nanofilter oder Ölfiltration			Gerinnungsfaktoren, Inhibitoren, Immunglobuline
Chemische Behandlung plus UV Licht	β-Propiolacton plus UV-Bestrahlung		Eine HIV Übertragung (Verfahrensfehler?)	Immunglobuline, Plasmaproteinfraktion
Chemische Behandlung	Zerstörung der Viren durch Chemikalien	Inkubation bei pH 4 oder 4,25; Proteasen, Sulfitolyse; Ethanol Detergens; Octansäurebehandlung		Immunglobuline

nach Hellstern et al.: Hämotherapeutika: Plasma und Plasmaderivate, Uni-Med Verlag Bremen, London, Boston, 2000.

Plasmaprotein-Fraktion Plasmaprotein-Präparate werden aus der Cohn-Fraktion IV-1 oder V hergestellt und zur Pathogeninaktivierung mit β-Propiolacton und UV-Licht behandelt. Die Präparate enthalten Albumin und Serumproteine wie Präalbumin, Coeruloplasmin, Hämopexin, Haptoglobin, Transferrin, Trypsin-In-

hibitor, α-2-Makroglobulin, Antithrombin, Immunglobuline, Serum-Cholinesterase, etc. Begleitstoffe sind Elektrolyte. Plasmaprotein-Präparate können bei 2–8 °C zwei Jahre gelagert werden. Die Indikation ist fraglich, kontrollierte klinische Studien fehlen.

PPSB-Konzentrate **P**rothrombin (Faktor II), **P**roconvertin (Faktor VII), **S**tuart Faktor (Faktor X), Antihämophiler Faktor **B** (Faktor IX) Konzentrate (PPSB) werden aus Plasmapools durch eine Kombination von Fällungsschritten und Ionenaustausch-Chromatographie gewonnen. Hierzu wird erst das Kryopräzipitat abgetrennt, danach der Überstand an Diethylaminoethyldextran (DEAE)-Sepharose adsorbiert. Hierbei binden die Gerinnungsfaktoren Prothrombin, Faktor VII, Faktor IX, Faktor X, Protein C, Protein S und Protein Z über ihre Carboxylgruppe; die Einzelfaktoren werden dann an Heparin- bzw. Dextransulfat-Agarose aufgetrennt. Der DEAE-Überstand wird für die Gewinnung von Albumin und Immunglobulinen verwendet.

PPSB-Präparate sind anhand des Faktor IX-Gehaltes standardisiert. Sie können ansonsten, in Abhängigkeit von den eingesetzten Herstellungs- und Pathogeninaktivierungs- bzw. Abreicherungsverfahren, große Unterschiede aufweisen. Faktor II und Faktor X dürfen die Konzentration an Faktor IX um maximal 20 % überschreiten, Faktor VII soll bei 40–100 % der Faktor IX Konzentration liegen. Wirksame Bestandteile und weitere Inhaltsstoffe sind neben den oben genannten Gerinnungsproteinen Heparin (0,5 IE pro 1 IE Faktor IX, Antithrombin 1 IE auf 10–30 IE Faktor IX) und Restmengen aktivierter Gerinnungsproteine, insbesondere die aktivierten Faktoren VIIa, IXa und Xa. PPSB wird gewöhnlich lyophilisiert und kann bei 4–8 °C bis zu zwei Jahren gelagert werden. Nach Rekonstitution ist es zum sofortigen Verbrauch bestimmt. Indikationen sind Mangel an FII, FVII, FIX und FX; hauptsächlich bei akuter Blutung bei Vitamin K Antagonist-Therapie.

Faktor VII Konzentrat Faktor VII wird aus dem Überstand nach Kryopräzipitat-Abscheidung und DEAE Adsorption durch Immun-Affinitätschromatographie gewonnen. Inhaltsstoffe sind neben Faktor VII geringe Mengen der Gerinnungsfaktoren mit Carboxylgruppen. Faktor VII Konzentrat wird als Lyophilisat gelagert und bei hereditärem Faktor VII Mangel eingesetzt.

Aktivierte Prothrombin-Komplex-Präparate Aktivierte Prothrombin-Komplex-Präparate werden ähnlich dem PPSB hergestellt, dann aber über Oberflächenkontakt-Verfahren aktiviert. Diese Faktor Eight Inhibitor Bypassing Activity (FEIBA)-Präparate kommen bei Patienten zum Einsatz, die aufgrund eines Antikörpers gegen FVIII nicht mehr mit FVIII substituiert werden können.

Inhaltsstoffe sind nicht aktivierte und aktivierte Gerinnungsfaktoren des Prothrombinkomplexes, insbesondere Faktor VIIa. Die Aktivität wird in Einheiten angegeben. Eine Einheit verkürzt die aPTT (activated partial thromboplastin time) von 1 mL FVIII-Inhibitor-haltigem Plasma um 50 %. Die Konzentrate können bei 2–8 °C für ca. zwei Jahre gelagert werden.

Faktor VIII Konzentrate, Faktor IX Konzentrate Faktor VIII Konzentrate werden rekombinant hergestellt oder aus Kryopräzipitaten großer Plasma-Pools. Unterschiedliche Hersteller kombinieren die Kryopräzipitation mit Immunaffinitäts-Chromatographie, Ionenaustausch-Chromatographie und Fällungsverfahren. Einige Faktor VIII Präparate enthalten hierdurch höhere Konzentrationen an von Willebrand Faktor als andere. Der Faktor VIII Komplex besteht aus zwei Molekülen, der FVIII-clotting Aktivität und dem FVIII related Antigen (von Willebrand Faktor Aktivität). FVIII ist ein kälteunlösliches Protein und reichert sich im Kryopräzipitat an. Durch Waschen des Präzipitates mit TRIS-Puffer, PEG-Fällung, Citrat-Glycin-Fällung werden andere Proteine, wie Fibrinogen und Fibronectin, abgetrennt. Durch Solvens-Detergens-Behandlung, Hitzebehandlung oder andere Virusinaktivierungsschritte werden Pathogene inaktiviert. Faktor VIII ist ein relativ labiles Protein. Die schonenden Herstellungsschritte bei Auslassung von wirksamen Virusinaktivierungsverfahren waren ein Grund dafür, dass in den 1980er Jahren das HI-Virus vor allem mit FVIII Präparaten übertragen wurde.

Qualitätskriterien sind der FVIII-Gehalt; die spezifische Aktivität der Präparate schwankt zwischen 10 und 2000 IE FVIII pro Milligramm Protein (bei den letztgenannten Präparaten ist kein Albumin zugesetzt), der Gehalt an von Willebrand Faktor sowie die Immunogenität. Albumin wird häufig als Stabilisator zugesetzt. Aus Plasma gewonnene Präparate enthalten geringe Mengen anderer Plasmaproteine wie Fibrinogen. Die Lagerung erfolgt bei 2–8 °C für zwei Jahre.

Faktor IX-Konzentrate werden rekombinant oder aus dem Überstand des Kryopräzipitats des Plasmapools hergestellt (siehe PPSB-Herstellung). Hierbei wird der Faktor IX durch Affinitätschromatographie hoch aufgereinigt. Begleitstoffe sind Heparin, Antithrombin und Natriumcitrat.

Die Indikationen sind Therapie und Prophylaxe schwerer Blutungen bei angeborenem bzw. erworbenem Mangel an Faktor VIII bzw. Faktor IX bzw. von Willebrand Faktor.

Fibrinogen Fibrinogen wird aus Pool-Plasma gewonnen, z. B. aus Glycin-Fällung während der Faktor VIII Produktion. Es enthält Albumin als Stabilisator sowie andere Plasmaproteine als Beimengungen, z. B. nicht voll funktionsfähiges Fibrinogen, Fibronektin, Faktor XIII, Plasminogen. Die Lagerung erfolgt bei 2–8 °C für fünf Jahre. Die Indikationen sind angeborener oder erworbener Fibrinogenmangel.

Faktor XIII Faktor XIII wird aus Pool-Plasma in der Cohn Fraktion I gewonnen. Er enthält Faktor XIIIa und Faktor XIIIb. Stabilisatoren sind Albumin und Glucose. Die Halbwertszeit von Faktor XIII beträgt ca. 100 h. Die Lagerung erfolgt als Lyophilisat bei 4–8 °C, die gebrauchsfertige Lösung ist zum sofortigen Verbrauch bestimmt. Die Indikationen sind angeborener und erworbener FXIII Mangel, experimentell wird FXIII bei chirurgischen Wundheilungsstörungen eingesetzt.

Fibrinkleber Fibrinkleber bilden ein stabiles Fibringerinnsel. Sie werden zur lokalen Blutstillung während Operationen angewandt, wenn die chirurgische Blutstil-

lung nicht ausreichend ist. Die Herstellung der Fibrinkleber erfolgt aus großen Plasmapools. Fibrinkleber bestehen aus zwei Komponenten (Komponente I: Plasmaproteine mit Fibrinogen, Faktor XIII, Fibronektin, Plasminogen und Aprotinin, Begleitstoffe sind Heparin und Triton. Komponente II: humanes Thrombin und Calciumchlorid, Begleitstoffe: Albumin, evtl. Glycin). Qualitätskriterien sind die Einhaltung der Sollfüllmenge ±10%, die Lagerung erfolgt bei 2–8 °C oder ≤ 17 °C (je nach Präparat) für zwei Jahre.

Antithrombin Antithrombinkonzentrate für die Therapie werden aus Plasmapools durch Affinitäts- und Ionenaustausch-Chromatographie gewonnen. Hierzu muss zunächst das Fibrinogen entfernt werden (z. B. durch 8% Alkoholabguss), da sonst die Trennsäule verkleben würde. Großtechnisch wird vor allem die Fibrinogen-Fällung mit Polyethylenglykolen (PEG) angewendet. Der 20% PEG-Überstand wird an Heparin-Sepharose gebunden, das Eluat weiter virusinaktiviert, filtriert und lyophilisiert. Als Stabilisator wird oft Albumin zugegeben. Antithrombinpräparate können neben anderen Plasmaproteinen auch Heparin enthalten. Antithrombin kann bei 4–8 °C für zwei Jahre gelagert werden. Antithrombin ist der natürliche Inaktivator der Gerinnungsenzyms Thrombin. Die Indikation für die Therapie mit Antithrombin wird zunehmend kritisch gesehen.

Inhibitor Konzentrat C1-Inhibitor ist ein Serin-Proteasen-Inhibitor. Er wird aus dem Überstand des Kryopräzipitats gewonnen. Qualitätsmerkmale sind der Sollfüllgehalt an funktionsfähigem C1-Inhibitor (±10%) und nur geringe Mengen an nicht-funktionsfähigem C1-Inhibitor. Begleitstoffe sind nicht-funktionsfähiger C1-Inhibitor und Glycin. Die Lagerung erfolgt bei 2–8 °C für 30 Monate.

Trypsin-Inhibitor Konzentrate Trypsin-Inhibitor oder α-1-Antitrypsin wird aus der Fraktion VI-I der Plasmafraktionierung gewonnen. Qualitätskriterien sind geringe Konzentrationen an nicht-funktionsfähigem Protein, an Albumin- und Immunglobulin. Die Lagerung erfolgt bei 2–8 °C. Indikation ist die Substitution bei kongenitalem Trypsin-Inhibitor Mangel.

Protein C Konzentrat Über die Carboxylbindung wird Protein C bei der DAEA-Affinitätschromatographie des Prothrombinkomplexes angereichert, in einem weiteren Schritt über eine Immun-Affinitätschromatographie mit monoklonalen Antikörpern aufgereinigt und nach weiteren Reinigungsschritten und einer Behandlung mit Polysorbat 80 und mit Dampf zur Pathogeninaktivierung lyophilisiert. Als Stabilisator ist Albumin beigegeben. Protein C Konzentrat kann bei 2–8 °C für zwei Jahre gelagert werden. Indikationen sind angeborener Protein C Mangel sowie schwerer erworbener Verbrauch an Protein C.

Humane Immunglobulin (Ig) Präparate Es werden Präparate zur intramuskulären und zur intravenösen Applikation unterschieden. Intramuskulär applizierbare Immunglobulinpräparate enthalten Gesamt-Immunglobulin G (IgG) und werden

aus einem Pool von mindestens 1000 Spendern durch Kälte-Ethanol-Fraktionierung hergestellt. Sie müssen bei einer Proteinkonzentration von 160 g L^{-1} definierte antivirale und antibakterielle Antikörper in einer Konzentration enthalten, die mindestens um den Faktor 10 höher als im Ausgangsmaterial ist. Potentielle Begleitstoffe sind IgG-Aggregate, IgA, IgM, Prekallikrein, Prekallikrein-Aktivator, Faktor XIa, Komplementfaktoren, Plasminogen, Plasmin.

Intravenöse IgG Präparate (i.v. IgG) werden aus einem Pool von mindestens 1000 Spendern (meist > 10 000 Spender) hergestellt. Nach der Kälte-Ethanol-Fällung folgen weitere Aufreinigungsverfahren, um die Gefahr unerwünschter Reaktionen bei der intravenösen Applikation zu verringern. Die Präparate müssen bei einer Proteinkonzentration von 50–100 g L^{-1} definierte antivirale und antibakterielle Antikörper in einer Konzentration enthalten, die mindestens um den Faktor drei höher als im Ausgangsmaterial ist. Die Verteilung der IgG-Subklassen muss der des normalen Plasmas entsprechen, der Fc-Teil muss funktionell aktiv sein, der Anteil an Polymeren und Aggregaten darf maximal 3 % betragen. Zur Vermeidung der Aggregatbildung werden i.v. IgG Präparate unterschiedlich behandelt. Die Verfahren reichen von Ansäuerung bei pH 4 (elektrostatische Verhinderung), über Aerosil-Adsorption, β-Propiolacton/UV-Behandlung, TNBP/Triton X 100-Behandlung, PEG-Fällung, und Proteasen-Behandlung bis zur Sulfitolyse. Die im Handel befindlichen Präparate unterscheiden sich in der Größe und Herkunft des Plasmapools, den Verfahren der Aufreinigung, den Virusinaktivierungsverfahren, der Reinheit, der Galenik und den Lagerungsbedingungen.

Wirksame Bestandteile sind humane Antikörper der Klasse IgG. Begleitstoffe sind IgG-Aggregate, IgA, IgM, Prekallikrein, Prekallikrein-Aktivator, Faktor XIa, Komplementfaktoren, Plasminogen, Plasmin. Immunglobulinpräparate werden in lyophilisierter Form oder als Fertiglösung angeboten. Als Stabilisatoren werden Glucose, Saccharose, Sorbitol und Maltose verwendet.

Hyperimmunglobuline sind Immunglobulinpräparate mit einem mindestens zehnfach höheren Titer an Antikörpern gegen definierte Antigene als normale Immunglobulinpräparate. Derzeit sind folgende Präparationen im Handel: Anti-D, Anti-CMV, Anti-FSME, Anti-HAV, Anti-HBV, Anti-Tollwut-Virus, Anti-Tetanus, Anti-Varizella-Virus.

4.4.2.6 **Literatur**

Europäische Union: Richtlinie 2002/98/EG des Europäischen Parlaments und Rates vom 27.01.2003, Amtsbl. der EU L33/30 vom 08.02.2003.

Richtlinien der Bundesärztekammer und des Paul-Ehrlich-Instituts zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten; Richtlinien der Bundesärztekammer und des Paul-Ehrlich-Instituts für die Herstellung von Plasma für besondere Zwecke (Hyperimmunplasma). Dt. Ärzteblatt 1997, A3293–3300.

Vorstand und Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer (Hrsg.) (2003) Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, 3. Aufl. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln

P. Rebulla, G. Finazzi, F. Maragoni, G. Avisati et al. (1997) The threshold for pro-

phylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. N. Engl. J. Med. 337:1870–1875
The trial to reduce alloimmunization to platelets study group (1997) Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusion. N. Engl. J. Med. 337:1861–1869
D. B. Jendiroba, E. J. Freireich (2000) Granulocyte transfusions: from neutrophil replacement to immunereconstitution. Blood Rev. 14:219–227
P. Hellstern (Hrsg.) (2000) Hämotherapeutika: Plasma und Plasmaderivate, 1. Aufl. UNI-MED Verlag AG, Bremen
H. E. Karges (2003) Plasmafraktionierung und therapeutische Plasmaproteine, in C. Müller-Eckhardt, V. Kiefel (Hrsg.) Transfusionsmedizin, 3. Aufl. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 299–325
J. Oldenburg, H. H. Brackmann (1998) Diagnostik, Klinik und Therapie der Hämophilie A und B, in G. Müller-Berghaus, B. Pötzsch (Hrsg.) Hämostaseologie. Springer, Berlin, 185–197
Note of guidance on plasma derived medicinal products. CPMP/BPWG/269/95, ser. 2 London 1998
Core SPC for human anti-D immunoglobulin and human anti-D immunoglobulin for intravenous use, CPMP/BPWG/574/99, London, 1999
Core SPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg), CPMP/BPWG/ 859/95 rev. 1, London, 1999
Core SPC for human normal immunoglobulin for subcutaneous and intramuscular use (SC/IMIg), CPMP/BPWB/282/00, London, 2002
Empfehlungen der ständigen Impfkommission am Robert-Koch-Institut

4.4.3 Gefriertrocknung

Peter Haseley

4.4.3.1 Bedeutung der Produktionsanlage im Prozessablauf der Herstellung

Die Gefriertrocknungsanlage arbeitet im diskontinuierlichen Betrieb in der Pharmaproduktion. Gefriertrocknungsprozesse dauern in der Regel länger als 12 h. In den meisten Fällen liegt die Zykluszeit zwischen 24 h und 48 h. In Ausnahmefällen auch bis zu 96 h. Da alle Peripherieanlagen vor und hinter der Gefriertrocknungsanlage kontinuierlich betrieben werden, muss dies in der Planungsphase bedacht sein.

Die Gefriertrocknungsanlage nimmt eine Schlüsselposition in der Pharmaproduktionslinie ein. Die Qualität eines pharmazeutischen Produkts hängt von einer reibungslos funktionierenden Gefriertrocknungsanlage ab. Daher ist eine sorgfältige Spezifizierung und Planung der Anlage angeraten.

4.4.3.2 Definition

Die Gefriertrocknung (auch als Lyophilisation oder Sublimationstrocknung bezeichnet) ist ein schonendes Konservierungsverfahren für wässrige Lösungen biologischen oder medizinisch-pharmazeutischen Ursprungs, welche in der flüssigen Phase nicht oder nur aufwändig haltbar gemacht werden können. Durch die Gefriertrocknung bleiben die ursprünglichen Eigenschaften weitgehend erhalten. Das getrocknete Produkt ist bei sachgerechter Verpackung nahezu unbegrenzt

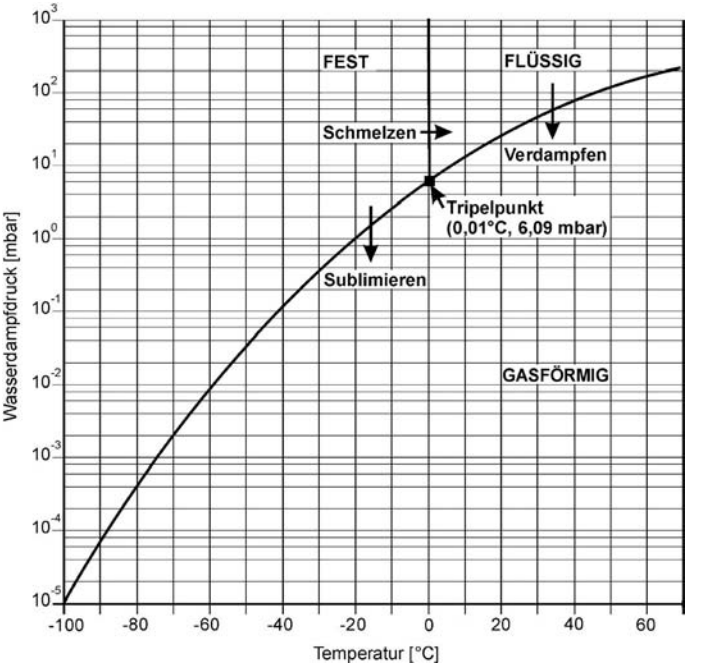


Abb. 4.4.3.1 Phasendiagramm für Wasser.

bzw. über einen langen Zeitraum halt- und lagerbar. Im ersten Schritt des Verfahrens wird die flüssige Lösung bzw. das flüssige Produkt abgekühlt und der Wasser- bzw. Lösungsmittelanteil bei niedriger Temperatur kristallisiert (eingefroren).

In der Abb. 4.4.3.1 werden die Phasenübergänge von flüssig zu fest und dampfförmig dargestellt. Unterhalb des triple points findet der Phasenübergang von fest (Eis) zu Dampf statt (Sublimation). In diesem Diagramm sind die Phasenübergänge für reines Wasser aufgezeigt. Bei der Gefriertrocknung biologischer und anderer Substanzen treten aber mehrere Komponenten auf, die das Gefrieren und auch die nachfolgende Sublimation beeinflussen und komplizieren können.

Der Gefriertrocknungsprozess setzt sich aus den drei Schritten Gefrieren, Sublimation (Primärtrocknung) und Sekundärtrocknung zusammen.

Der erste Schritt – Gefrieren – gilt als der wichtigste im Prozess. In diesem Abschnitt wird die Basis für eine problemlose Sublimationstrocknung und die Endqualität des Produkts festgelegt: z. B. die Aktivität des Wirkstoffs oder bei Seren/Impfstoffen die Überlebensrate der Bakterien/Viren, die schnelle und gute Wiederlöslichkeit bei Gebrauch und die Stabilität für eine optimale Haltbarkeit über lange Zeiträume.

Fehlerhaftes Gefrieren lässt sich in den nachfolgenden Prozessschritten nicht mehr korrigieren. Oetjen und Haseley haben dieses ausführlich beschrieben [4.4.3.1]. In der Primärtrocknung (PT) sublimiert das Eis zunächst von der Produktoberfläche. Mit fortschreitender Trocknung zieht sich die Sublimationsfront

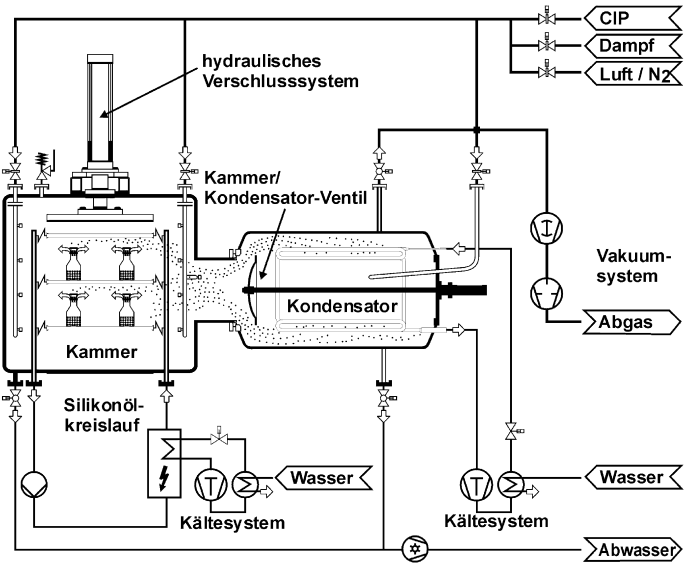


Abb. 4.4.3.2 Funktionsschema einer Gefriertrocknungsanlage.

(Eiskern) immer tiefer in das Produktinnere zurück. Der Wasserdampf muss durch die bereits trockene Schicht diffundieren. Die Diffusion geht umso schneller, je dünner die Produkthöhe und je größer die Kapillaren in dieser Schicht sind. Die Kapillargröße wiederum wird von der Gefriergeschwindigkeit bestimmt. Schnelles Gefrieren erzeugt kleine Kristalle, langsames Gefrieren bildet große Kristalle. So simpel wie hier geschildert ist das Gefrieren jedoch nicht. Eine allgemein verbindliche Regel lässt sich nicht aufstellen. Für jedes Produkt muss die Gefriermethode individuell ermittelt werden.

Die Primärtrocknung wird bei möglichst hohem Druck und hoher Temperatur durchgeführt, um kurze Trocknungszeiten zu erreichen. Beide Parameter dürfen aber nur so hoch sein, dass kein An-/Auftauen passieren kann. Die Primärtrocknung ist beendet, sobald das Produkt eisfrei ist.

In der Sekundärtrocknung (ST) wird der noch vorhandene Restwasseranteil auf einen niedrigen Wert abgesenkt, um Reaktionen des Restwassers mit anderen Komponenten oder Sauerstoff auszuschließen. Physikalisch gesehen findet nun eine Desorptionstrocknung (DST) statt, um das kapillar oder kristallin gebundene Restwasser (RW) auf einen niedrigen Anteil zu senken. Das geschieht, im Gegensatz zu Primärtrocknung, bei niedrigem Druck, um die Bindungskräfte des Wassers zu überwinden. Eine Temperaturerhöhung wäre hilfreich, kann aber nicht erfolgen, da die meisten Produkte temperatursensibel sind.

4.4.3.3 **Beschreibung der Maschine und der Anlage**

Die wesentlichen Baugruppen einer Gefriertrocknungsanlage sind:

- Eine vakuum- und/oder überdruckfeste Kammer mit einer oder mehreren Türen sowie einem eingebauten, beweglichen Stellplattenpaket zur Aufnahme

der Produktbehältnisse (z. B. Vials, Ampullen, Spritzenkörper, Bulkschalen). Als Material kommt fast ausschließlich Edelstahl der Güte DIN 1.4404/1.4435 (AISI 316L) bzw. gleichwertig und besser in Betracht.
- Ein Kondensator, ebenfalls in vakuum- und/oder überdruckfester Ausführung. Das Material für das Gehäuse und den Verdampfer ist vorzugsweise gleicher Güte wie die Kammer.
- Ein Ventil zum Einbau zwischen Kammer und Kondensator, Material in gleicher Güte wie bei Kammer und Kondensator.
- Eine hydraulische Verschlussapparatur, mit welcher die Stellplatten zusammengedrückt werden. Die darauf platzierten Vials mit lose aufgesetzten Gummiverschlussstopfen werden dabei verschlossen.
- Eine Temperiereinrichtung zum Heizen und Kühlen der Stellplatten.
- Ein Kühlsystem, bestehend aus Kompressoren oder alternativ Stickstoff flüssig LN_2.
- Ein Vakuumpumpsystem bestehend aus Primär- und Sekundärstufe.
- Ein Belüftungssystem mit Sterilfilter(n).
- Verbindende Rohrleitungen für die Reinstmedien Dampf, WFI und Belüftungsgas.
- Eine Steuerung basierend auf einer PLC-Basis für die Maschinensteuerung und Überwachung sowie einem PC für die Bedienerführung, außerdem die Geräte für die Prozessdokumentation [4.4.3.2].

4.4.3.4 Spezifische pharmazeutische Anforderungen an die Anlage

Die FDA (Food and Drug Association), die EU-Kommission für das Gesundheitswesen und alle zuständigen Behörden in anderen Industrienationen stellen hohe Anforderungen an den Betrieb, die Funktion und die Lebensdauer (Betriebsdauer) einer Gefriertrocknungsanlage. Dazu zählen unter vielen andere:
- ein zertifiziertes Qualitätsmanagement bei der herstellenden Firma,
- eindeutige und zweifelsfreie Dokumentation von der Planungs- über die Konstruktions-, Fertigungs-, Bau-, Test(FAT)-, Montage-, Inbetrieb (SAT)-, Qualifizierungs- und Validierungsphase,
- Beachtung geltender nationaler und internationaler Vorschriften bei Berechnung, Bau, Ausführung und Betrieb von Druckbehältern im Land des Bestellers und Betreibers,
- Materialauswahl und Zertifizierung derselben – dies gilt sowohl für Edelstähle (Bleche und Rohre) wie auch für Ventile und Dichtungen; Dichtungsmaterial muss FDA-konform sein (21 CFR-177-2600 und 21 CFR 178.3570),
- pharmagerechte Ausführung u. a. in Bezug auf Reinigung und Sterilisation; Reinigung-CIP (Clean-In-Place) ist ein „must“,
- Be- und Entladeprozedur an die aseptisch/sterile Umgebung vor der Kammertür anpassen; eventuell eine automatische Be- und Entladung planen und realisieren,
- zuverlässige Anlagensteuerung mit MMI-Bedienerführung über PC-Bildschirm, Maschinensteuerung über PLC (Programmable Logic Controller) mit

eindeutiger und Ist-Zeit-bezogener Dokumentation, geschützte Menü- und Rezeptverwaltung und „ history file“,
- eventuell Ergänzung der technischen Dokumentation auf den Stand „as build“ nach erfolgreicher Inbetriebnahme (SAT),
- eine lückenlose Anlagendokumentation beinhaltend: URS, QPP, DQ, IQ, OQ, PQ, FAT- und SAT-Protokolle, Hard- und Software-Dokumentation (Source Code, SDS), Risk Analysis (Risk based Approach), PAT (Process Analytical Technology) [4.4.3.3].

Neben den pharmazeutischen und aseptischen Anforderungen an die Gefriertrocknungsanlage müssen die physikalischen, verfahrens- und vakuumtechnischen Gesetzmäßigkeiten auf den individuellen Fall berechnet und ausgelegt werden. In der Anlagenspezifikation (URS) müssen die Leistungsmerkmale bzw. Daten festgelegt sein. Dazu gehören folgende Angaben:
- max. Sublimationsleistung (kg Eis pro h) und der Steuerdruck in der Primärtrocknung (mbar),
- Länge der Primärtrocknung (h),
- Gefriergeschwindigkeit (°C/min) und die Endtemperatur für den Gefrierprozess,
- max. Aufheizgeschwindigkeit für die Stellplatten bei beladener Anlage,
- max. zu erreichender Enddruck (Vakuum – in der Kammer gemessen) – wichtig für die Sekundärtrocknung,
- Dichtigkeit (Leckrate) der einzelnen Komponenten und der montierten Anlage (mbar L/s)

Um die Trocknungsleistung einer Gefriertrocknungsanlage nicht zu limitieren, muss ein ungehinderter Wasserdampftransport in der Kammer und zum Kondensator gewährleistet sein. In diesem Anlagenbereich sind die Strömungsverhältnisse sehr unterschiedlich. Sie liegen in einem Band zwischen laminarer und turbulenter Strömung. In der Literatur gibt es dazu diverse Abhandlungen, u. a. bei Wutz et al. [4.4.3.4].

Als Faustregel für einen ungehinderten Wasserdampftransport kann gelten: für den lichten Abstand zwischen den Stellplatten: Höhe des Produktbehälters (H_{Vial}) plus 40% von H. (Achtung: Bei automatischen Be- und Entladesystemen kann dieser Abstand möglicherweise nicht ausreichen!)

Der Freiraum zwischen Stellplattenpaket und den Kammerwänden sollte min. 200 mm betragen, besser wären ca. 300 mm (gilt für Produktionsanlagen). Dieser Freiraum wird auch eine automatische Reinigung (CI) einfacher und effektiver machen.

Der Berechnung und Auslegung des Kammer-/Kondensatorventils gilt die größte Aufmerksamkeit. Bei der Querschnittsberechnung ist zu berücksichtigen, dass der Sublimationsprozess nicht linear über die Zeit der Primärtrocknung verläuft. Als Faustregel kann gelten: Die Hälfte der Eismenge sublimiert im ersten Viertel der Zeit.

$$q = 1/2\ G \times 1/4\ h \quad (kg/h)$$

q = max. Sublimationsrate (kg/h)
G = zu sublimierender Wassereismenge (kg)
h = Primärtrocknungszeit (h).

Neben der Kenntnis über die max. Sublimationsmenge spielt der Druck (Vakuum), bei welchem diese Menge transportiert werden soll, eine wichtige Rolle. Dazu sollte man wissen, dass 1 kg Eis bei einem Sättigungsdampfdruck von 1 mbar ein Volumen von ca. 1300 m^3 einnimmt und die gleiche Menge bei 0,1 mbar bereits ca. 13000 m^3 spezifisches Volumen hat. Hieraus wird ersichtlich, dass zu Beginn der Primärtrocknung eine riesige Wasserdampfmenge durch das Ventil zum Kondensator transportiert werden muss. Dem muss Rechnung getragen werden bei der Dimensionierung des Ventils und den Strömungswegen in der Kammer und im Kondensator. Der Fehler eines zu kleinen Ventilquerschnitts ist unweigerlich mit einer Kapazitätsbegrenzung der Anlage verbunden [4.4.3.1].

Weitere Sorgfalt muss auf die Dimensionierung und Konstruktion der Stellplatten gelegt werden. Die Temperierung erfolgt in der Regel über einen Wärmeträger (z. B. Silikonöl), welches in einem Wärmeaustauscher gekühlt und geheizt wird. Über diesen Wärmeträger wird während der Gefrierphase die Wärme aus dem Produkt, den Produktbehältnissen (z. B. Vials – Glas), den Stellplatten, den Rohrleitungen und dem Wärmeträger selbst abgeführt. In der Primärtrocknung ist dem Produkt Wärme zuzuführen, um den Energieverlust durch die Sublimation auszugleichen.

Die Strömungsgeschwindigkeit des Wärmeträgers muss gleichmäßig in allen Stellplatten sein und eine Abkühl- bzw. Aufheizgeschwindigkeit von 2 °C/min erlauben.

Der Kondensator ist physikalisch gesehen die Wasserdampfpumpe. Mindestens 99% des anfallenden Wasserdampfs werden an der Kaltfläche kondensiert. Die mechanischen Vakuumpumpen können nur Luft, d. h. nichtkondensierbare Gase pumpen. Wasserdampf schadet diesen Pumpen und kann zu Betriebsstörungen führen.

Zur Kühlung von Kondensator und Stellplattentemperiersystem werden überwiegend mechanisch arbeitende, zweistufige Kälteverdichter eingesetzt. Dieses können zweistufige halbhermetische Hubkolbenverdichter oder auch Schraubenkompressoren in zweistufiger Ausführung sein. Die Betriebssicherheit und Zuverlässigkeit beider Maschinenarten steht außer Zweifel und hat sich über lange Zeiträume bewährt. Betriebszeiten von 60000 h und länger sind bei guter Wartung keine Seltenheit. Als Kühlmittel kommen nur umweltverträgliche HFKW-Alternativ-Kältemittel wie R404A oder R507 zum Einsatz.

Eine interessante Alternative zu mechanisch arbeitenden Verdichtern ist Stickstoff flüssig LN_2. Diese Alternative bietet eine ganze Reihe von Vorteilen, z. B.:

- Betriebs- und Produktionssicherheit
  Unabhängigkeit von anderen Betriebsenergien, wie Elektrizität und Kühlwasser. Bei einem Stromausfall ist die Kondensatorkühlung sichergestellt und zwar durch die weitere Versorgung des Verdampfers mit Stickstoff flüssig LN_2, welche durch die bestehende Druckdifferenz zwischen LN_2-Tank und

Verdampfer erfolgt. Die Wasserdampfpumpe (Kondensator) bleibt weiter aktiv, d. h. der Wasserdampfpartialdruck in der Kammer kann nicht ansteigen, das Produkt ist vor dem Antauen geschützt.

- Verfahrenstechnik
  Der Temperaturbereich für die Stellplatten, d. h. für das Gefrieren, wird wesentlich weiter bis <–70 °C und es lassen sich lineare Abkühlraten von deut-

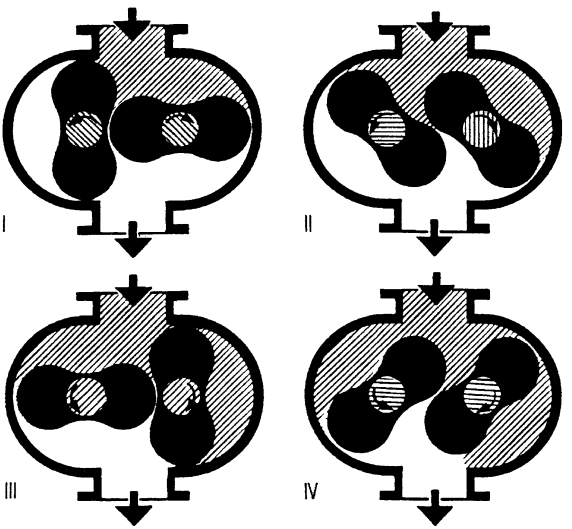


Abb. 4.4.3.3 Arbeitsprinzip einer einstufigen Roots-Pumpe.

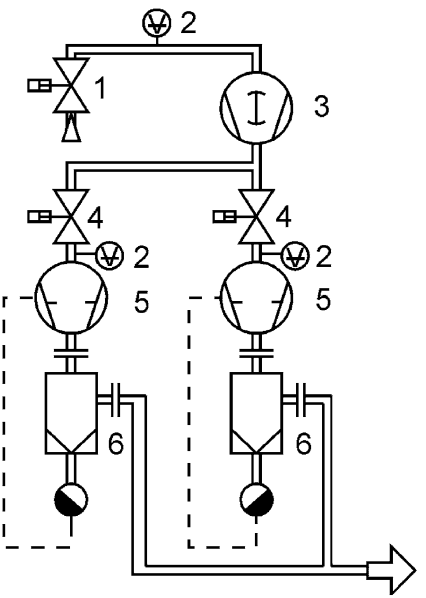


Abb. 4.4.3.4 Funktionsschema eines mehrstufigen Vakuumpumpsatzes für eine Produktions-Gefriertrocknungsanlage,
1 Ventil nach dem Kondensator, 2 Vakuummessröhre, 3 Roots-Pumpe, 4 Ventil zwischen Roots- und Vakuumpumpen, 5 Vakuumpumpen (zweistufig, ölgedichtet), 6 Abgasfilter mit automatischer Ölabscheidung und Rückführung in die Vakuumpumpe.

lich mehr als 2 °C/min erreichen. Für eine Reihe von Produkten mag dieses notwendig sein, z. B. für solche, die chemische Lösungsmittelanteile enthalten. Im Kondensator werden Temperaturen von <–100 °C erzielt. Für die Sekundärtrocknung kann das für komplexe Produkte wichtig sein.

- Gebäude/Aufstellungs- und Arbeitsplatz
  Die Grundfläche einer LN_2-Anlage ist kleiner im Vergleich zu einer konventionellen Gefriertrocknungsanlage, bedingt durch den Entfall der Verdichter, der Geräuschpegel ist geringer.
- Betriebs- und Investitionskosten
  Zur Sublimation von 1 kg Eis sind ca. 20 kg Stickstoff flüssig LN_2 aufzuwenden. Eventuell höhere Betriebskosten, z. B. durch einen hohen Einkaufspreise für LN_2, sind durch Entfall von Kühlwasserinstallation und Kühlwasserkosten sowie Einsparungen bei der Elektrizität gegenzurechnen. Noch wichtiger sind die hohe Betriebssicherheit und die Einsparung von Service- und Wartungskosten bei dieser Variante [4.4.3.1].

Als Vakuumpumpe(n) haben sich Pumpenkombinationen bewährt, bestehend aus schnelllaufender Kompressionspumpe (Roots-Pumpe) und mehrstufigen, ölgedichteten oder trocken laufenden Vakuumpumpen.

Derartige Pumpenkombinationen zeichnen sich durch ein großes Saugvermögen im Bereich von Atmosphäredruck bis $<10^{-3}$ mbar aus. Großes Saugvermögen ist bei Start des Trocknungsprozesses und in der Sekundärtrocknung gefordert. Neben der Effizienz dieser Pumpsätze spielt auch die Betriebssicherheit eine entscheidende Rolle, die durch einen redundanten Aufbau des Pumpsatzes erreicht wird.

Die Betriebssicherheit hat oberste Priorität für alle Anlagenkomponenten. Neben den bereits erwähnten Baugruppen gehören dazu alle vakuum- und druckfesten Durchführungen, Ventile, Sensoren, Filter, Rohrleitungen und die Wärmeträgerpumpe(n). Die Wärmeträgerpumpe(n) arbeiten in einem extremen Temperaturbereich, der zwischen –100 °C und +130 °C liegt. Die Eignung für diesen Temperaturbereich und eine Wartungsfreiheit für diese Pumpe(n) muss gewährleistet sein. Aus Sicherheitsgründen ist eine redundante Installation (Betriebs- und Standby-Pumpe) anzuraten.

Eine für den Gefriertrocknungsprozess hinreichende, vakuumdichte Anlage ist eine weitere Grundvoraussetzung für störungsfreies Produzieren. Die Dichtigkeit oder die Leckrate (LR) eines Systems – hier die Gefriertrocknungsanlage – ist definiert als die Summe aller Lecks, durch die Luft von außen in das System in einer festgelegten Zeit einströmen kann. Für eine Gefriertrocknungsanlage gilt, dass die Leckrate (LR) so klein sein muss, dass durch sie keine Beeinflussung auf den Prozess stattfindet. Das bedeutet, dass die Leckrate (LR) der Anlage im Betriebszustand kleiner 1×10^{-2} mbar L/s sein muss. Oder anders formuliert: Es darf nicht mehr als 0,01 L Luft pro Sekunde als Summe aller Lecks in die Anlage eindringen.

Um eine niedrige Leckrate (LR) zu erzielen, müssen alle Anlagenkomponenten einzeln und individuell vor der Montage leckgetestet werden. Für jedes Teil

muss ein Messprotokoll, die Methode und das verwendete, kalibrierte Instrument als Bestandteil der Dokumentation vorhanden sein [4.4.3.4].

Lecktestmessungen sollten im Produktionsbetrieb regelmäßig erfolgen. Bei dampfsterilisierbaren Anlagen wird der Lecktest nach jeder Sterilisation zwingend notwendig, um vor negativen „Überraschungen" (undichte Anlage) beim nachfolgenden Gefriertrocknungslauf gefeit zu sein. Neue und moderne Anlagen haben hierzu einen automatischen Programmschritt – den Lecktest. Die Messung der Leckrate (LR) empfiehlt sich bei Raumtemperatur (20 °C) und gekühltem Kondensator durchzuführen. Die Leckrate (LR) errechnet sich wie folgt:

$$LR = (dp/dt) \times V \quad (\text{mbar L/s})$$

dp = p2 – p1 (p1 – Startdruck, z. B. 0,1 mbar; p2 – Druckanstieg auf 0.12 mbar)
dt = t2 – t1 (t1 – Zeit bei Start der Messung; t2 – Zeit für die Messung)
V = Volumen in L (z. B. für die Kammer 2000 L).

Beispiel:
$LR = ((0{,}12 - 0{,}1)/7200)) \times 2000$; $= 0{,}0055$ mbar L/s; $= 5{,}5 \times 10^{-3}$ mbar L/s*

* Die Anlage ist hinreichend dicht für einen Gefriertrocknungsprozess.

Reinigung (CIP) und Sterilisation (SIP) Ein automatisches Reinigungssystem (CIP) und die Sterilisation (SIP) mit sterilem Sattdampf bei mindestens 121 °C (= 2,2 bar absolut) sind allgemeiner Standard. Gereinigt werden grundsätzlich die Kammer mit Stellplatten und Kondensator. Konstruktiv muss dies von Beginn an berücksichtigt werden. Gleiches gilt für die Sterilisation, die eine druckfeste Kammer und Kondensator erfordert. Dazu ist das Regelwerk für Druckbehälter im Lande des Betreibers einzuhalten.

Im Bereich von Kammer und Kondensator darf es keine „dead ends" geben, in welchen sich Reinigungslösung oder Kondensat sammeln kann. Stutzen und andere Rohrleitungsanschlüsse sollen ein Gefälle zum Behälterinnenraum haben, damit ein freier Ablauf der Medien gesichert ist. Ideal sind konisch ausgeführte Stutzen. Für abgesperrte Anschlüsse gilt ein ideales Verhältnis von Länge (Tiefe) zum Durchmesser von 1 : 2; eine Ratio von 1 : 6 darf nicht überschritten werden. Daher sollten Stutzen nicht kleiner als DN 40 vorgesehen werden. Die Anordnung der Spritzdüsen muss so gewählt sein, dass möglichst alle Oberflächen und Zonen in Kammer und Kondensator erreicht werden. Um einen hohen Reinigungseffekt zu erreichen, empfiehlt sich das 4T-Prinzip zu befolgen: Time, Turbulenz, Temperatur, Titration [4.4.3.5].

Ein Reinigungsgrad von ≥ 99% wird als optimal angesehen. Immens wichtig ist ein schneller, ungehinderter Abfluss des Mediums. Der Reinigungsgrad ist umso besser je größer der Wasserdruck am Düsenausgang (7 bar abs.) und je höher die Temperatur des Mediums ist. Eine Temperaturerhöhung von 1 °C erhöht den Reinigungseffekt um 3%, bei einer Mediumtemperatur über 30 °C.

Als Reinigungsmedium kommt Reinstwasser (WFI) oder Wasser in DE-Qualität in Betracht oder eine Kombination aus beiden. DE-Wasser wird für die Vorreinigung und WFI für den abschließenden Spülgang verwendet. Ein hoher Wasserdruck hilft anhaftende Produktpartikel von der Metalloberfläche zu lösen und Glasbruchstücke auszuspülen. In die Mediumabflüsse sollte aus diesem Grund ein Splitterschutz eingebaut sein. Der Prozess ist automatisch zu dokumentieren: verwendete Medien, Druck, Temperatur, Zeit und Conductivity (gemessen im Ablauf). Der Nachweis einer effektiven Reinigung wird beispielsweise in der Qualifizierungsphase über den Riboflavin-Test geführt. Vor der Reinigung werden alle inneren Oberflächen mit einer 0,1% Riboflavinlösung kontaminiert und bei geschlossener Kammertür und geheizten Stellplatten bei 55–60 °C angetrocknet; danach wird der programmierte Zyklus gefahren. Nach Ende dieses Programmschritts wird die Kammer geöffnet und mit einer UV-Lampe der Nachweis einer erfolgreichen Reinigung geführt.

Auf CIP folgt SIP, dies ist eine allgemein gültige Verfahrensregel. Die Dampfsterilisation ist die anerkannte und meistgenutzte Sterilisationsmethode in der pharmazeutischen Produktion. Der Prozess ist relativ einfach zu validieren und die Pharmazeuten haben damit große Erfahrung. Qualitativ hochreiner Sattdampf (WFI-Standard: USP XXII oder PhEur) bei einer Temperatur von mindestens 121,1 °C und einem Druck von 2,2 bar abs. wird eingesetzt. Die Einwirkzeit beträgt bei diesen Bedingungen 30 min (ununterbrochen). Bei höherer Temperatur und höherem Druck ist die Zeit kürzer (z. B. bei 126 °C nur 20 min und bei 133 °C nur 5 min). Die Sterilisation ist definiert: Ein validierter Prozess zur Erzielung einer Oberfläche frei von vermehrungsfähigen Keimen (EN550; EN552; EN554; EN ISO 14160 und EN ISO 14937). Die Dampfsterilisation ist sehr effektiv und zuverlässig zur Abtötung von Mikroorganismen und zur Inaktivierung von Viren. Der Mikroorganismus wird eliminiert durch Denaturierung seines Zell-Albumins (EN556-1:2001). Diese Methode der Sterilisation wird von allen nationalen und internationalen Behörden und Organisationen anerkannt.

Die drei bestimmenden Faktoren für eine erfolgreiche Sterilisation sind: Zeit, Temperatur und Druck. Diese Faktoren müssen zur Dokumentation des Prozesses automatisch aufgezeichnet werden und zwar von anlageneigenen, kalibrierten Messgeräten. Ein typischer Sterilisationsablauf ist in Abb. 4.4.3.5 dargestellt.

Die FDA empfiehlt nach jedem Produktionslauf eine Sterilisation durchzuführen. Der enorme Belastungsstress der Anlage in diesem Prozess darf zu keiner Beeinträchtigung der Lebensdauer der Anlage führen. Konstruktiv ist zu berücksichtigen:

- Auslegung und Berechnung der Druckbehälter für den Betrieb bei Überdruck unter Berücksichtigung geltender behördlicher Auflagen im Lande des Betreibers.
- Auswahl geeigneter Absperrventile, die keinen Totraum aufweisen; zu empfehlen sind Membranventile mit Membranen, die für die gegebenen Betriebsbedingungen ausgelegt sind (Druck, Vakuum, Temperatur).
- Neben Kammer und Kondensator mit Einbauten werden auch alle medienführenden Rohrleitungen, das Belüftungsfilter und die Vakuummessröh-

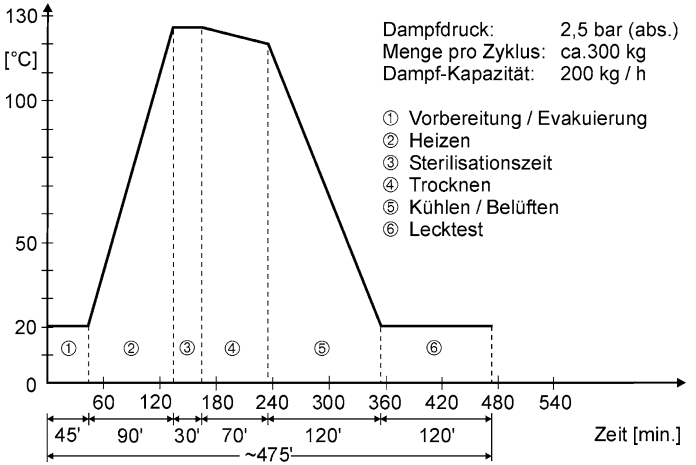


Abb. 4.4.3.5 Dampfsterilisations-Zyklus.

ren/Sensoren sterilisiert. Beachtung ist den Messröhren zu schenken; die kalibrierten Messwerte dürfen durch hohe Temperaturen und hohem Druck nicht abdriften.

- Das Kondensat muss schnell und ungehindert abfließen, die Ablassventile sollten dazu mit einem Bypass und mit Dampfsperren/Kondensatabscheidern versehen werden, um eine Kontaminierung über den Ablass auszuschließen.
- Der Sterilisationsprozess wird über die Temperatur an der niedrigsten Stelle gesteuert; das sind die Stellen in den Kondensatablässen.
- Alle zu sterilisierenden Rohrleitungen weisen Gefälle zu den Abläufen auf. Die Nennweite ist so zu dimensionieren, dass kein Kondensatstau entsteht, bzw. der Ablauf erfolgen kann. An Stellen, an denen sich Kondensat ansammelt und nicht ablaufen kann, wird keine Sterilität erzielt.
- Kritische Stellen sind im Bereich der Türdichtung(en) und zwar im unteren Sektor, den Stutzen, Schaugläsern und dem Kammerboden zu finden. Dieser sollte ein Gefälle zu den Abläufen haben (vorzugsweise zwei Abläufe im vorderen Teil in Türnähe, um Servicezugänglichkeit zu schaffen).
- Empfehlenswert ist eine Kammerwand- und Türkühlung. Nach dem Sterilisationsprozess hat das System eine hohe Temperatur und ist völlig nass. Dadurch dass Kammer und Kondensator außen isoliert sind, kann keine Wärme an die Umgebung abgegeben werden. Mit einem Rückkühlsystem (Kühlmantel) lässt sich eine schnelle Rückkühlung erzielen. Als Medium wird Kühlwasser (chlorfrei) verwendet. Zur Trocknung haben sich Wasserringpumpen als ideal erwiesen.
- Zur Qualifizierung des Prozesses muss eine bestimmte Anzahl von Temperatursensoren (PT100 oder Thermoelemente bis zu 30 Stück) in Kammer, Kondensator, Rohrleitungen, Filter, kurz: in allen kritischen Zonen installiert werden. Entsprechend sind zusätzliche Messdurchführungen zu planen.

- Sicherheitsventile sind auf Kammer, Kondensator und je nach behördlichen Auflagen auch auf den Filtern zu installieren.
- Die von der FDA geforderte, uneingeschränkte Lebensdauer einer dampfsterilisierten Gefriertrocknungsanlage ist in der Druckbehälter-Richtlinie (AD 200 gemäß S1/S2) definiert.
- Die Angabe der Lastwechsel ist festzulegen. Für eine Mindestlebensdauer von 20 Jahren ist folgende Betriebsweise zugrunde gelegt:
  – 3 Produktionschargen je Woche, d. h. 3× evakuieren von 0 auf –1 bar und anschließend belüften auf 0 bar,
  – 3 Sterilisationsprozesse je Woche, d. h. 3× von 0 auf 1,7 bar, danach Druckausgleich auf 0 bar und anschließend trocknen auf ca. 100 mbar, belüften auf 0 bar. Der Nachweis dieses Lastkollektivs erfolgt separat für jeden Druckbehälter.

Die Sterilität der Anlage wird in der Validierung über das Anbringen von Sporenindikatoren in den kritischen Zonen nachgewiesen [4.4.3.6].

Der Vollständigkeit halber sei auf eine Alternative hingewiesen: die Kalt-Sterilisation (VHP®) mit dampfförmigem Wasserstoff-Peroxid (H_2O_2). Dieser Prozess findet bei Raumtemperatur (20 °C) und im Unterdruckbereich (10 mbar) statt. Der Sterilisationseffekt ist dem der Dampfsterilisation gleichzusetzen. Die Vorteile liegen in der kurzen Sterilisationszeit und der nicht stattfindenden Stressbeanspruchung der Anlage durch Druck. Die Nachteile: Der Bekanntheitsgrad ist niedrig und der chemische Prozess stößt auf Zurückhaltung. Nakahira und Steiner beschreiben Vor- und Nachteile und vergleichen VHP® mit anderen Verfahren [4.4.3.7].

Steril-Belüftungsfilter Alle Gase, die während und am Ende eines Gefriertrocknungsprozesses in die Anlage eingelassen werden, müssen steril und partikelfrei sein. Dies wird erreicht durch den Einbau von hydrophobischen Filtern, die integraler Bestandteil der Anlage sind und auch routinemäßig zusammen mit der Anlage sterilisiert werden. Aus Sicherheitsgründen empfiehlt sich auch hier eine Redundanz. Nach jeder Sterilisation wird automatisch ein Integritätstest (AIT) durchgeführt, um den sanitären Zustand der Filterelemente zu dokumentieren. Als Methode gilt die WIT(Water Intrusion Test)-Prozedur [4.4.3.1].

Anlagen und Prozesssteuerung Die Steuerung kontrolliert und steuert die Maschinenparameter, die Ventile sowie den vorgegebenen Prozess (Menü) und dokumentiert die Abläufe lückenlos und zeitnah bzw. in Echtzeit. Das Steuerungssystem muss zuverlässig sein und in Übereinstimmung mit GMP und GAMP (Good Automation Manufacturing Practice) stehen (Stichwort: Computer Validation 21 CFR Part 11 Compliance). Da die Gefriertrocknungsanlage in vielen Fällen mit externen Anlagen oder Systemen in Verbindung steht (z. B. automatisches Be- und Entladesystem, Dampferzeuger, CIP-Anlage, Füllmaschine, Isolator) ist eine SCADA(Supervisory Control and Data Acquisition)-kompatible Architektur angeraten.

Die Abb. 4.4.3.6 zeigt eine mögliche Hardware-Konfiguration, die große Flexibilität in Bezug auf Bus-Technologie, Expansion, Network Integration und Modem-Zugang ermöglicht. Aus Betriebs- und Sicherheitsaspekten sollten die Ebenen Maschinensteuerung und Datenmanagement (Rezept und Batchdokumentation, History Filing, Alarme) getrennt sein. Dadurch werden Daten- und Batchverluste in Falle eines Fehlers oder einer Betriebsstörung minimiert. Üblicherweise werden PLC (Programmable Logic Controller) für die Maschinenebene und PC für die Bedienerführung eingesetzt. Auf dieser Ebene ist auch die gesamte Dokumentation und Rezeptverwaltung angesiedelt [4.4.3.8].

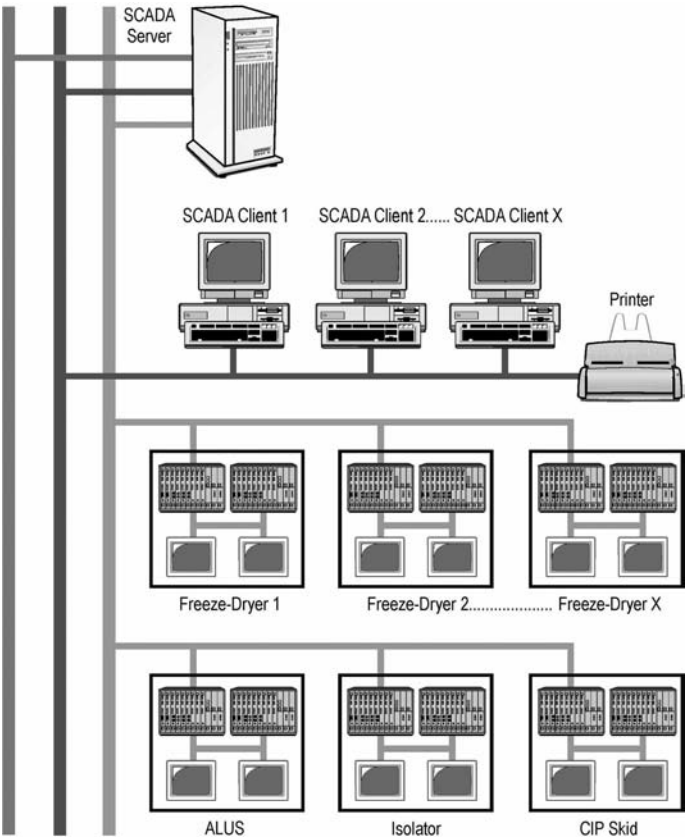


Abb. 4.4.3.6 Beispiel einer SCADA-Architektur für die Steuerung und Überwachung mehrerer Gefriertrocknungsanlagen und eines automatischen Be- und Entladesystems, eingebaut in einen Isolator, zusätzlich eine zentrale CIP-Anlage für die Reinigung der Gefriertrocknungsanlagen (GEA Lyophil GmbH, Hürth, Deutschland).

4.4.3.5 Technische Umsetzung anhand typischer Beispiele

Fast jede Produktions-Gefriertrocknungsanlage ist ein Unikat, obwohl jeder Hersteller aus Kostengründen bemüht ist, z. B. Baugruppen zu standardisieren. Bei der spezifischen Ausführung sind in jedem Einzelfall Besonderheiten am Aufstellungsort zu berücksichtigen:

- das zu trocknende Produkt und seine spezifischen Eigenheiten, die Produktbehälter (Vials, Ampullen, Schalen) und die Batchgröße,
- der Aufstellungsort und die gegebenen Platzverhältnisse,
- die klimatische Umgebung und die zur Verfügung stehenden Betriebsenergien (Kühlwasserart und -menge, Temperatur, Elektrizität,)
- die Raumbedingungen (Reinraum-Klassen A, B, C, D) oder eventuell ex-Schutz,
- spezifische Produktionsabläufe.

Der Aufstellungsplatz und der Produktionsablauf können zu folgenden Anlagenkonfigurationen führen:

- Die Aufstellung der Anlage auf einer Ebene. Die Kammer hat eine Tür; die Be- und Entladung erfolgt nur von einer Seite, aus einem aseptischen Bereich. Die Kondensatoranordnung kann direkt hinter der Kammer oder seitlich, rechts oder links sein.

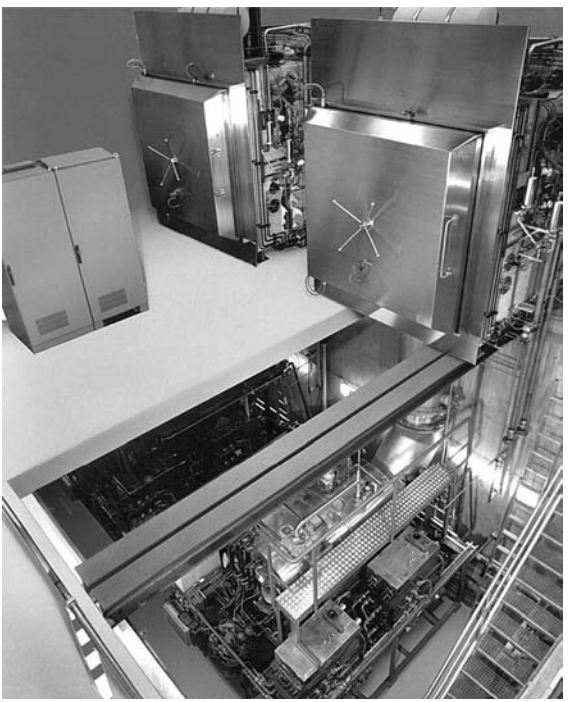


Abb. 4.4.3.7 Zwei-Etagen-Aufbau einer Gefriertrocknungsanlage. Der Kondensator ist unterhalb der Kammer installiert.

- Der Aufbau der Anlage über zwei Ebenen. Die Kammer hat eine oder zwei Bedienungsseiten (Durchreiche-Konzept). Bei einem Durchreiche-Konzept wird die Beladeseite (flüssiges Produkt) von der Entladeseite (trockenes Produkt) getrennt. Der Kondensator befindet sich, abhängig vom Aufstellungsplatz, auf der gleichen Ebene wie die Kammer (seitlich angebaut) oder er ist unterhalb der Kammer in der darunter liegenden Etage platziert. Dort befindet sich dann auch das Maschinenteil.
- Die Kammer verfügt über mehrere Türen, z. B. eine Haupttür, in welche eine kleinere Tür eingebaut ist (auch als Slotdoor oder Pizzatür bezeichnet). Diese Tür-Konfiguration wird auch bei Durchreiche-Konzepten verwendet. Die Anlagen sind dann für ein automatisches Be-und Entladen konzipiert. Die Be-und Entladung erfolgt auf konstanter Höhe. Jede Stellplatte lässt sich automatisch auf diese Höhe positionieren. Für diese Positionierung wird die hydraulische Verschlussapparatur, welche für das Verschließen von Vials mit aufgesetzten Gummistopfen vorhanden ist, benutzt. Über ein Wegstreckenmesssystem ist eine präzise Positionierung möglich.

Die Be- und Entladetüren (Slotdoor/Pizzatür) besitzen einen automatischen Antrieb. Diese Türen können als Schiebetüren oder auch als an Scharnieren aufgehängte Türen ausgeführt werden. Bei der Auswahl, welches Türkonzept in Betracht kommt, müssen Reinigungs- und Servicezugänglichkeit geprüft werden. Scharniergeführte Türen öffnen nach unten und führen zu keinen Luftverwirbelungen in Höhe der Produktebenen (Be-und Entladehöhe befindet sich mindestens 900 mm über Bodenhöhe); die Zugänglichkeit zur Türdichtung (für

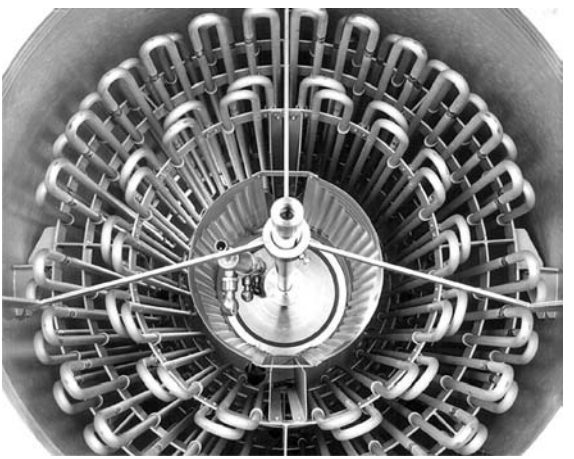


Abb. 4.4.3.8 Kondensator mit ringförmig angeordneten Verdampferrohren für die Kältemittel-Expansion. Im Zentrum ist eine zusätzliche LN_2-gekühlte Kaltfläche installiert, entweder als Notkühlung oder zur Unterstützung des Hauptverdampfers in der Sekundärtrocknung.

den Fall eines Wechsels) ist gegeben. Bei einer Schiebetür ist die Zugänglichkeit zur Türdichtung eingeschränkt, gleiches gilt für die Reinigung.

4.4.3.6 Einzelne Elemente der Produktionsanlage und periphere Anlagen

Der Kondensator einer Produktionsanlage kann auf zwei Arten gekühlt werden. Die gängige Methode ist die Kühlung durch direkte Kältemittel-Expansion in den Verdampfer (Trocken-Verdampfer). Der Verdampfer kann als Ringrohr- oder Plattenverdampfer ausgeführt werden. Das flüssige Kältemittel wird über thermische Expansionsventile eingespritzt.

Das einzelne Ventil muss präzise auf den thermischen Anwendungsbereich manuell eingestellt werden. Dieser Bereich verändert sich im Laufe des Trocknungsprozesses in Abhängigkeit von der Kondensationsleistung und der Prozessphase (Primär- und Sekundärtrocknung). Das Justieren erfordert viel Erfahrung. Die Verwendung von manuell einzustellenden thermischen Expansionsventilen ist technisch überholt. Elektronische Expansionsventile arbeiten mit großer Genauigkeit und erlauben eine automatische Anpassung an die jeweilige Betriebsphase und die geforderte Kondensationsleistung.

Die Alternative zum Trockenverdampfer ist der Fluid-Kondensator. Durch den Verdampfer wird ein Wärmeträgermedium (Silikonöl) gepumpt. Das Silikonöl wird in einem Wärmetauschersystem von den Kältekompressoren oder LN_2 auf die programmierte Temperatur gekühlt. Kondensatortemperaturen von –60 °C bis –90 °C lassen sich je nach Kältesystem erreichen. Der Vorteil des Fluidkondensators ist die Temperaturgleichheit an der Oberfläche des Verdampfers und damit eine 100%ige Nutzung der Oberfläche als Wasserdampfpumpe. Der Nachteil ist in der Größe und dem höheren Energieeinsatz (bei Kompressoren: Elektrizität, Kühlwasserverbrauch) zu sehen.

Automatische Be- und Entladesysteme Die Gefahr der Produktkontaminierung bei einem manuellen Be- und Entladen der Gefriertrocknungsanlage ist unberechenbar. Die Einhaltung von sterilen Konditionen (Klasse A – Class 100) ist durch die Anwesenheit von Bedienungspersonal in diesem Bereich kritisch. Der Automatisierungsgrad beim Be- und Entladen einer Gefriertrocknungsanlage erleichtert und mindert diese Gefahr. Die Produktbehälter – überwiegend Vials – werden am Auslauf der Füllmaschine von einem automatischen Handlingsystem übernommen und auf die Stellplatte der Gefriertrocknungsanlage transportiert. Das geschieht fast ausnahmslos ohne Schalen.

Zwei Varianten haben sich bewährt: das sog. Cart-System und die Conveyer-Belt Version.

Das Cart-System wird auch als AGV (Automatic Guided Vehical) bezeichnet. Das AGV ist schienengebunden (Bodenschiene) und wird elektrisch angetrieben. Es pendelt zwischen einer Aufnahmestation, der Gefriertrocknungsanlage und der Entladestation. Die Aufnahmestation befindet sich am Auslauf der Füllmaschine. Die Vials werden auf dem Formatiertisch reihenweise formatiert, vom AGV übernommen und zur Gefriertrocknungsanlage transportiert. Der

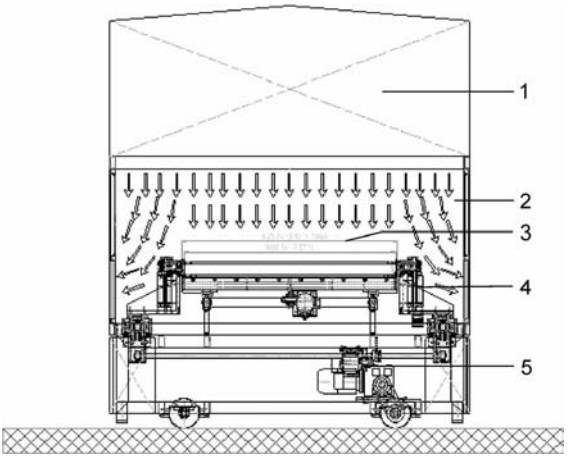


Abb. 4.4.3.9 Beispiel eines AGV (Cart-System), 1 Laminar Flow Einheit (LAF), 2 Klasse 100 Zone, 3 höhenkonstanter Transfertisch, 4 Antrieb für das AGV, Ausführung für Reinraumbetrieb (SRK-Systemtechnik, Riedstadt, Deutschland).

Abb. 4.4.3.10 Steriler Korridor, in welchem ein AGV zur automatischen Be- und Entladung von drei Gefriertrocknungsanlagen eingesetzt wird (Glaxo SmithKline, Parma, Italien).

Formatiertisch hat die Größe einer Stellplatte. Das AGV fährt an die Gefriertrocknungsanlage, die Slotdoor öffnet, die Tischplatte des AGV dockt an die leere Stellplatte und schiebt das Vialpaket auf diese. Das AGV fährt zurück zum Formatiertisch, um den Vorgang zu wiederholen. Das Entladen erfolgt in ähnlicher Weise mit dem gleichen AGV. Das AGV dockt an die Stellplatte und zieht mit einem Mechanismus ein Vialpaket auf seine Tischplatte und transportiert diese zu einer Entladestation (ähnlicher Aufbau wie der Formatiertisch an der Füllmaschine), von der die Vials zu nachfolgenden Verarbeitungsstationen

Abb. 4.4.3.11 Automatisches Be-und Entladesystem in Conveyer-Belt-Ausführung. Die Be- und Entladung der Gefriertrocknungsanlage erfolgt auf konstanter Höhe durch eine Slot-/Pizzatür (GEA Lyophil GmbH, Hürth, Deutschland).

transportiert werden. Alle Transportwege und alle Zonen, in denen Vialhandling stattfindet, sind reinraumklassifiziert.

Die Alternative zum AGV ist eine Conveyer-Belt Version. Bei diesem System wird auf AGV verzichtet. Die Vials werden von der Füllmaschine über ein Transportbändersystem direkt vor die Gefriertrocknungsanlage transportiert und auf die Stellplatte geschoben. Die Formatierstation ist vor der (oder den) Anlage(n) fixiert und sowohl für das Be- wie auch Entladen konstruiert. Zum Entladen werden die Vials über einen Mechanismus auf das Transportband gezogen und zur nächsten Verarbeitungsstation transportiert. Das Conveyer-Belt-System (CBS) ist auch zum Einbau in einen Isolator (Barrier Technology) geeignet. Es zeichnet sich durch einen geringen Platzbedarf aus.

4.4.3.7 **Bewertungskriterien für alternative Prozesse und Anlagen**

Das Gefriertrocknungsverfahren ist durch kein anderes Konservierungsverfahren zu substituieren. Nicht in allen Fällen muss ein pharmazeutisches Produkt gefriergetrocknet werden, um es zu konservieren, oft spielen andere Aspekte eine Rolle. Bei pulverförmigen Substanzen ist z. B. der Wirkstoff nur schwierig in die Einzeldosis zu portionieren. In solche Fällen wird der „Umweg" über die flüssige Form gewählt, dann die Lösung in z. B. Vials abgefüllt und anschließend gefriergetrocknet. In Zweifelsfällen fordert die FDA bei flüssigen Formen die Gefriertrocknung als sicheres Konservierungsverfahren, um das Produkt zu stabilisieren.

Für pharmazeutische Produkte, die mit einem anderen Verfahren getrocknet werden können, wie z. B. die Sprühtrocknung, kommt eine Gefriertrocknung aus Kostengründen nicht in Betracht.

4.4.3.8 **Abkürzungen**

AIT: Automatic Integrity Test
cGMP: current Good Manufacturing Practice
CIP: Cleaning-In-Place
DE: De-mineralised water
DQ: Design Qualification
DST: Desorptionstrocknung
FAT: Factory Acceptance Test
FDA: Food and Drug Association
GAMP: Good Automated Manufacturing Practice
HFKW: Halogenierte Fluor-Kohlenwasserstoffe
IQ: Installation Qualification
ISPE: International Society for Pharmaceutical Engineering
LN_2: Stickstoff flüssig
LR: Leckrate
MMI: Man Machine Interface
OQ: Operational Qualification
PAT: Process Analytical Technology
PC: Personal Computer
PLC: Programmable Logic Controller
PQ: Performance Qualification
PT: Primärtrocknung
QPP: Qualification Project Plan
RW: Restwasser
SAT: Side Acceptance Test
SCADA: Supervisory Control and Data Acquisition
SDS: Software Design Qualification
SIP: Sterilization-In-Place
ST: Sekundärtrocknung
URS: User Requirement Specification
VHP: Vaporized Hydrogen Peroxyde
WFI: Water for Injection
WIT: Water Intrusion Test

4.4.3.9 **Literatur**

4.4.3.1 Oetjen GW, Haseley P (2004) Freeze-Drying, second, completely revised and extended edition. Wiley-VCH Verlag, Weinheim

4.4.3.2 Heldner M (1997) Pharmazeutische Gefriertrocknungsanlagen. Vakuum in Forschung und Praxis Nr. 4:281–288. Wiley-VCH Verlag, Weinheim

4.4.3.3 Pharmaceutical Engineering/ISPE: May/June 2005, Volume 25, Number 3 and July/August 2005, Volume 25, Number 4

4.4.3.4 Wutz M, Adam H, Walcher W (1982) Theorie und Praxis der Vakuumtechnik, 2. völlig neubearbeitete und erweiterte Auflage. Vieweg & Sohn, Braunschweig

4.4.3.5 Wolpers, F (2001) Clean-In-Place Systems for Pharmaceutical Industry; VDMA Seminar, Interphex 2001, Philadelphia, USA

4.4.3.6 Maas & Peither (2002) Regelwerke zur Qualifizierung/Validierung – Deutscher Inspektionsleitfaden – Aide Mèmoire; EG GMP-Leitfaden, Anhang 15. GMP Verlag

4.4.3.7 Nakahira K (1994) Validation of deep vacuum vapor phase hydrogen peroxide retrofit to a production Lyophilizer. PDA Asian Symposium, Tokyo, pp 1–6/6

4.4.3.8 Oetjen GW (2002) Trends in der Gefriertrocknung. KI Luft- und Klimatechnik 1/2002

4.4.3.9 Steiner M (1994) VHP Sterilization of freeze-dryers. ISPE, International Society of Pharmaceutical Engineering (ISPE): Lyophilization, Antwerp)

4.4.4
Füll- und Verschließmaschine zur Produktion flüssiger und steriler Arzneiformen – Beispiel für Zweikammerspritzensysteme

Sigrid Lieb

4.4.4.1 Bedeutung einer Füll- und Verschließmaschine im Prozessablauf einer sterilen Herstellung

An die Herstellung steriler Arzneimittel wie z. B. pharmazeutische Spritzensysteme werden besonders hohe gesetzliche Anforderungen gestellt, um das Risiko einer Kontamination mit Mikroorganismen, Partikeln und Pyrogenen möglichst gering zu halten.

Nach EU GMP-Richtlinie [4.4.4.1] ist eine Gute Herstellpraxis Teil der Qualitätssicherung, der die Herstellung gleichbleibender Produkte für die vorgesehene Verwendung nach Qualitätsstandards gewährleistet und prüft.

Die GMP-Richtlinie stellt Aufgaben und Grundsätze an Personal, Räumlichkeiten, Ausrüstung, Dokumentation, Produktion und Qualitätskontrolle.

Die Anforderungen an Räumlichkeiten und Ausrüstung sind:

- geeignete Anordnung, Auslegung, Ausführung, Nachrüstung und Instandhaltung für die beabsichtigten Zwecke,
- Auslegung, Gestaltung und Nutzung zur Risikominimierung und Gewährleistung gründlicher Reinigung und Wartung,
- Vermeidung von Verunreinigungen, Kreuzkontamination und Qualitätsbeeinträchtigung des Produkts.

Bei der Herstellung steriler Arzneimittel unterscheidet man grundsätzlich zwei Verfahren [4.4.4.2]:

1. Herstellung mit Sterilisierung im verschlossenen Endbehältnis,
2. aseptische Herstellung in bestimmten oder allen Stadien der Fertigung.

Die Herstellung mit Sterilisierung im verschlossenen Endbehältnis ist immer Mittel zur Wahl und muss wann immer möglich angewendet werden.

Bei der aseptischen Herstellung werden sehr hohe Anforderungen an Personal, Umgebung und Anlagentechnik gestellt, um eine Keimkontamination sicher auszuschließen.

Der Füll- und Verschließprozess bildet dabei das Zentrum der aseptischen Produktion, indem alle zuvor sterilisierten Komponenten (Wirkstoff sowie Primär- und Sekundärpackmittel) unter kontrollierten Umgebungsbedingungen zu einem Fertigarzneimittel z. B. einer Fertigspritze zusammengeführt werden.

Eine Kontamination des Arzneimittelprodukts, verursacht durch den Menschen (Produktionsmitarbeiter), das eingesetzte Material (Primär- und Sekundärpackmittel usw.) und die Umgebungsbedingungen, ist durch entsprechende produktionstechnische Maßnahmen zu vermeiden. Zum Beispiel durch ein entsprechendes Anlagendesign, definierte Reinraumklassen, stufenweise Aufbereitung von Materialen von einem unreinen in einen reinen Zustand und durch zuvor definierte, gleich bleibende Arbeitsschritte.

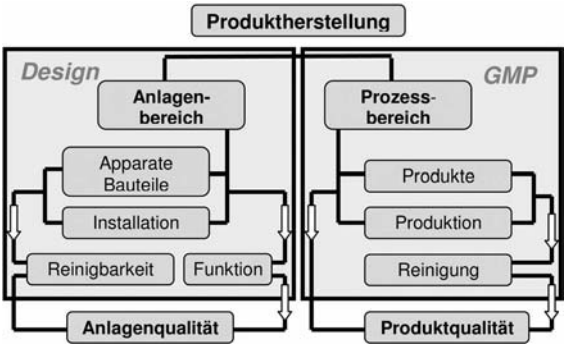


Abb. 4.4.4.1 Produktherstellung (Rechtliche Grundlagen. Technische Universität München, Lehrstuhl für Maschinen- und Apparatekunde, Vorlesung Hygienic Design, WS 04/05).

Weil am Ende der Herstellung keine 100%-ige Sterilitätsprüfung am Fertigprodukt erfolgen kann, da dies eine Zerstörung des Produkts zur Folge hätte, muss Qualität bzw. Sterilität während der Herstellung des Produktes „produziert" werden. (Die Qualitätskontrolle am fertigen Produkt kann nur über Stichproben und eine entsprechende statistische Auswertung erfolgen).

Gemäß EG-Leitfaden Anhang 1 darf die Garantie der Sterilität des Arzneimittels nicht ausschließlich von Tests abhängen, die in den letzten Herstellungsphasen oder am Fertigerzeugnis vorgenommen werden.

Produktherstellung Um ein aseptisch hergestelltes Produkt zu erzielen, sind aus (verfahrens)-technischer Sicht zwei wesentliche Bereiche von Bedeutung: das Design im Anlagenbereich und die Gute Herstellpraxis im Prozessbereich (Abb. 4.4.4.1).

Die beiden Bereiche Design und GMP können nicht unabhängig voneinander betrachtet werden. Am nachfolgenden Beispiel Füll- und Verschließmaschine wird vorrangig das Design betrachtet. In den folgenden Abschnitten fließen die GMP Anforderungen ein.

4.4.4.2 Prozessablauf Produktion Zweikammerspritzen

Verwendungsbereiche Die nachfolgende Ausführung basiert auf der Produktion aseptischen Abfüllung der Vetter LYO-JECT® Zweikammerspritze und V-LKS® Zweikammerkarpule. Eingesetzt werden diese Spritzensysteme vor allem, wenn es sich um hoch sensible, sehr empfindlich reagierende Arzneimittel mit überwiegend lyophilisiertem Wirkstoff handelt (z. B. biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe sowie Hormone und Proteine).

Die Zweikammerspritze dient überwiegend Einzelinjektionen, die Zweikammerkarpule auch Mehrfachinjektionen in Pensystemen.

Die Hauptvorteile dieser Systeme sind:

- **die** Integration aller Komponenten in *einem* System (das aufwändige Handling mit Vials wird umgangen),
- **die** schonende Produktrekonstitution, was eine schnelle und einfache Anwendung am Patienten ermöglicht,
- optimaler Wirkstoffeinsatz, da die im System verbleibenden Restvolumen minimiert werden,
- hohe Arzneimittelsicherheit.

Herstellprozesse Die wesentlichen Prozessschritte zur Fertigung einer Zweikammerspritze mit lyophilisiertem Wirkstoff und Lösungsmittel sind in Abb. 4.4.4.2 schematisch dargestellt.

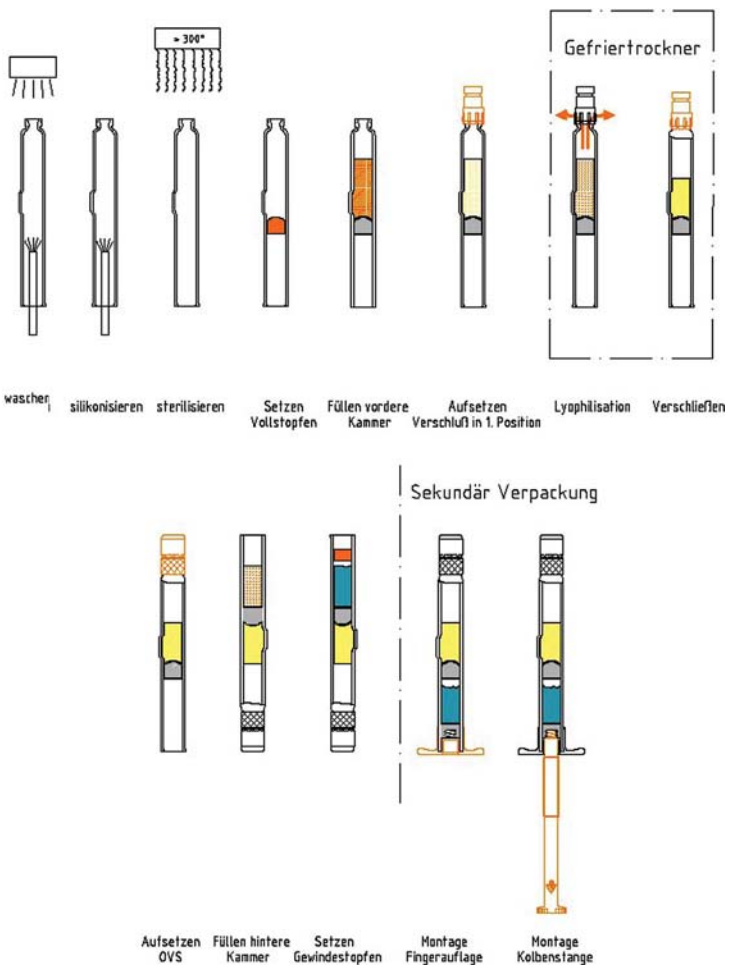


Abb. 4.4.4.2 Herstellprozess Zweikammerspritzen.

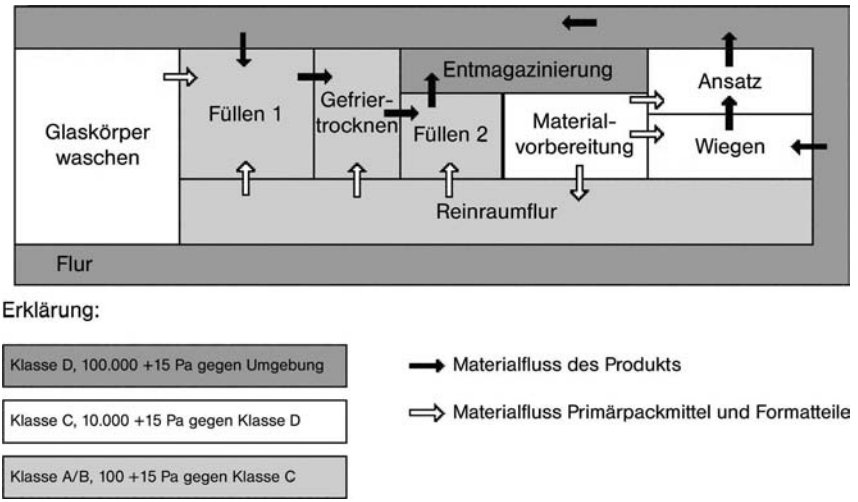


Abb. 4.4.4.3 Schematische Anordnung/Layoutprinzip (nach Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Ravensburg).

Dabei müssen die durchzuführenden Tätigkeiten einer aseptischen Fertigung gemäß EG-Leitfaden Anhang 1 [4.4.4.2] in definierten Reinraumklassen stattfinden.

Die Abbildung 4.4.4.3 zeigt schematisch ein Beispiel für die Anordnung der Räume mit zentraler Materialvorbereitung und Einbahnverkehr.

Die Abfüllräume Klasse A/B grenzen auf einer Seite an den Reinraumflur Klasse B, auf den anderen Seiten an die entsprechenden Vorbereitungs- und Waschbereiche Klasse C mit der Glaskörper-Wasch-/Silikonisier-Maschine und den Beladezonen von Autoklav, Endpyrogenisierungstunnel (unter Laminar Flow, LF) und Filtrationsraum.

Die zwei zur Herstellung einer Zweikammerspritze verwendeten pharmazeutischen Füll- und Verschließmaschinen arbeiten in den Abfüllräumen unter Klasse A-Bedingungen, umgeben von Klasse B. Hier befinden sich auch die Entladeseiten von Autoklav und Endpyrogenisierungstunnel.

Die in Abschnitt 4.4.4.3 beschriebene Füll- und Verschließmaschine befindet sich in Abb. 4.4.4.3 im Reinraum „Füllen 1“. Im Reinraum „Füllen 2“ befindet sich eine zweite Füllmaschine zur Abfüllung der Spritzen-Kammer 2 mit Lösungsmittel (Abb. 4.4.4.4). Auf diese zweite Maschine wird hier nicht eingegangen. Sie ist unter denselben Gesichtspunkten wie Füll- und Verschleißmaschine 1 ausgelegt und gebaut.

4.4.4.3 **Beschreibung einer Spritzenfüll- und Verschließmaschine**

Die Beschreibung einer Spritzenfüll- und Verschließmaschine erfolgt am Beispiel der Karpulenfüllmaschine FM5 der Firma Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Ravensburg. Diese automatische Spritzenfüll- und Montagemaschine ist eine

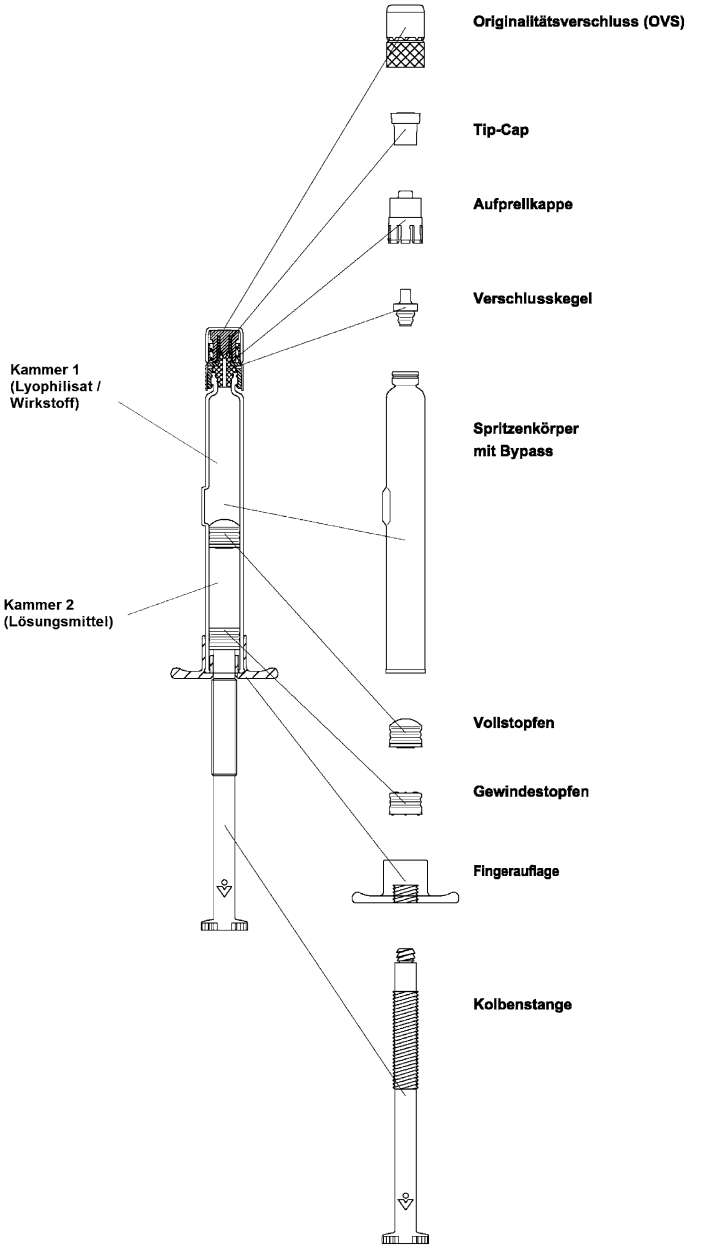


Abb. 4.4.4.4 Spritzenformate Vetter Lyo-Ject® Zweikammerspritze.

Anlage zum aseptischen Füllen und Verschließen von Zweikammerspritzen. Sie ist dafür konzipiert, Spritzen des Formats LYO-JECT® und V-LKS® zu verarbeiten, mit einer nominellen Ausbringleistung von 12 000 Spritzen pro Stunde.

Zweikammerspritzen-Format Zur Veranschaulichung ist in Abb. 4.4.4.4 die Vetter Spritze Lyo-Ject® Zweikammerspritze mit ihren Einzelteilen dargestellt. Der Spritzenkörper besteht aus zugelassenem Borsilikatglas. Tip Cap, Verschlusskegel, Vollstopfen und Gewindestopfen sind entsprechend zugelassene Gummimaterialien. Die restlichen Teile wie OVS, Aufprellkappe, Fingerauflage und Kolbenstange sind aus Kunststoff (Polypropylene).

Zur Verarbeitung auf der Füll- und Verschließmaschine sind die Teile Tip Cap, Aufprellkappe und Verschlusskegel im Vorfeld montiert worden. Die vormontierten Teile sowie die übrigen Einzelteile (außer Spritzenglaskörper) werden in einem Autoklaven dampfsterilisiert. Die Spritzenglaskörper gelangen über den Heißluftsterilisationstunnel zur Füll- und Verschließmaschine.

Funktionsbeschreibung Die Füll- und Verschließmaschine ist Teil einer integrierten Produktionslinie. Vorgeschaltet ist ein Heißluftsterilisationstunnel zur Entpyrogenisierung der Glaskörper mit Staurollenpuffer und Transportsystem zum Transport der Glaskörper zur Füllmaschine. Nachgeschaltet ist ein Transportsystem, das die abgefüllten Spritzen zum Gefriertrockner oder direkt zur Füllmaschine 2 transferiert. Die Spritzen werden in Magazinen zur Füllmaschine hin- und abtransportiert. An der Füllmaschine werden die Spritzen einzeln bearbeitet. An dieser Maschine wird die Wirkstofflösung dosiert. Dazu wird zuerst ein Mittelstopfen gesetzt. Dann wird die Lösung befüllt und ein Verschlussteil aufgesetzt. Zur anschließenden Lyophilisation wird das Verschlussteil nicht dichtschließend aufgesetzt.

Prozessfunktionsabläufe Folgende Prozessfunktionsschritte werden auf der Füll- und Verschließmaschine ausgeführt. Die entsprechenden Bearbeitungsstationen sind in Abb. 4.4.4.5 dargestellt.

- Spritzenglaskörper entmagazinieren und in Maschinenband einclippen
- Mittelstopfen setzen
- Glaskörper wenden
- Produktlösung füllen
- Füllmenge kontrollieren
- Verschlussteil aufsetzen in Lyo-Position
- Vollständigkeit kontrollieren
- Auswerfen fehlerhafter Spritzen
- Magazinierung fehlerfreier Objekte.

Maschinenübersicht Die Maschine besteht aus einem ovalen Spritzentransportband mit den einzelnen Bearbeitungsstationen und einem teilweise an der vorderen Längsseite verlaufenden Transportsystem. In Abb. 4.4.4.5 ist der Aufbau der Füllmaschine mit ihren Bearbeitungsstationen dargestellt. Im Abschnitt „Einzelne Elemente, einschließlich peripherer Instrumentierung und Automation“ sind die einzelnen Bearbeitungsstationen näher beschrieben.

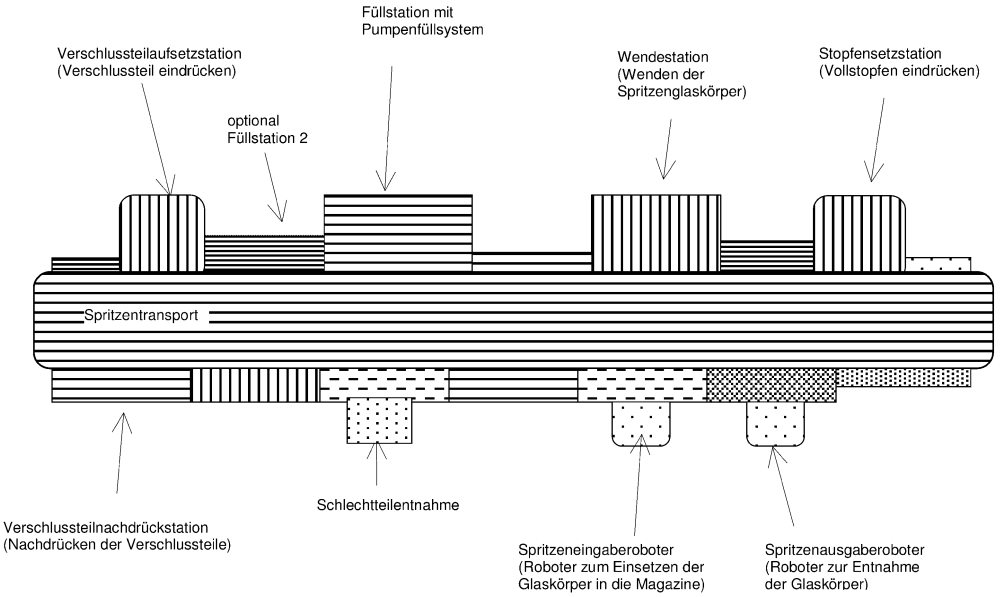


Abb. 4.4.4.5 Maschinenübersicht Füllmaschine.

Einzelne Elemente, einschließlich peripherer Instrumentierung und Automation

- Antriebskonzept
  Durch das dezentrale Antriebskonzept und den modularen Aufbau der Maschinen kommen überwiegend Servoantriebe und pneumatische Antriebe zum Einsatz. Die Antriebe werden in den Maschinenunterbau verlegt. Pneumatische Antriebe werden entsprechend verkleidet, um Verwirbelungen im aseptischen Bereich auch bei Störungen möglichst zu vermeiden.
- Spritzentransportband mit Kontrollstationen
  Das Spritzentransportband (Abb. 4.4.4.6) nimmt die Spritzenkörper auf und transportiert sie zu den einzelnen Bearbeitungsstationen. Zur Überwachung einer ordnungsgemäßen Produktion sind verschiedene Kontrollstationen angebracht.
  - Kontrollstation 1: Spritzeneingabe
    Mittels einer Lichtschranke wird die Vollständigkeit der eingegebenen Spritzen an der jeweiligen Clipplatte überwacht. Ist eine Clipp-Platte nicht vollständig bestückt, erfolgt keine Bearbeitung der Spritzen an den fehlenden Positionen.
  - Kontrollstation 2: Mittelstopfen
    Hier wird überprüft, ob die Mittelstopfen richtig eingesetzt wurden.
  - Kontrollstation 3: Spritzenhöhe
    An dieser Kontrollstation wird überprüft, ob die Spritzen die richtige Höhenposition in den Clips haben, um das Verschlussteil korrekt aufsetzen zu können.

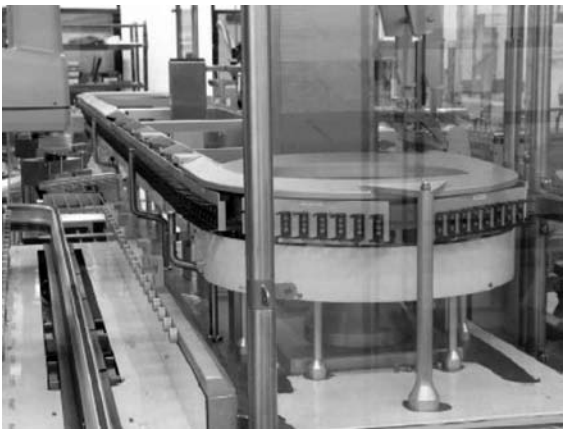


Abb. 4.4.4.6 Spritzentransportband.

  - Kontrollstation 4: Verschlussteil
    Überprüft wird, ob die Verschlussteile richtig aufgesetzt wurden.
  - Kontrollstation 5: Schlechtteilentnahme
    Hier wird überprüft, ob die als schlecht markierten Spritzen auch wirklich an der Schlechtteilentnahme aus dem Spritzenband entfernt wurden.
  - Kontrollstation 6: Leerkontrolle
    Zwischen der Spritzeneingabestation und Spritzenausgabestation wird kontrolliert, ob alle Clips leer sind.
- Spritzenein- und Spritzenausgabestation
  Ein Übergabesystem entnimmt die Spritzen an der Spritzeneingabestation aus dem Magazin (Abb. 4.4.4.7) und gibt diese in das Spritzentransportband ein. Alle eingegebenen Spritzen werden dabei gezählt. Am Ende des Abfüll- und Verschließprozesses werden an der Spritzenausgabestation die Spritzen ebenfalls von einem Übergabesystem vom Spritzenband entnommen und wieder in das Magazin gegeben, um dann über das Transportsystem zum verfahrenstechnisch nachgeschalteten Gefriertrockner transportiert zu werden.
- Stopfensetzstation
  An der Stopfensetzstation werden in die Spritzenkörper die Vollstopfen gesetzt. Dazu werden die Vollstopfen aus einem Rundfördertopf (Abb. 4.4.4.9) der Stopfensetzstation (Abb. 4.4.4.10) zugeführt und in die Spritzenkörper eingesetzt. Das Einsetzen des Vollstopfens erfolgt mithilfe von Stopfensetz-

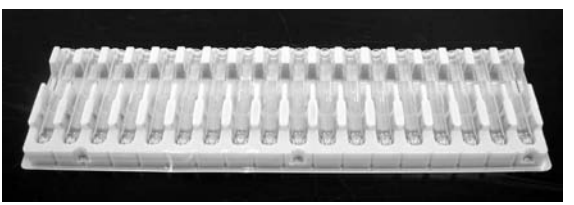


Abb. 4.4.4.7 Magazin mit Spritzen im Anlieferungszustand.

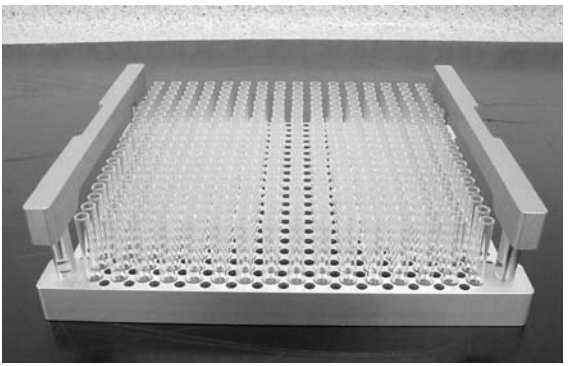


Abb. 4.4.4.8 Magazin mit Spritzen während der Bearbeitung.

Abb. 4.4.4.9 Stopfenrundförderer.

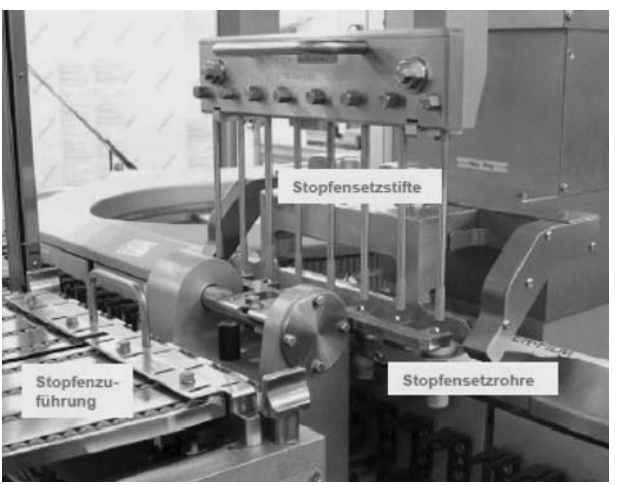


Abb. 4.4.4.10 Stopfensetzstation.

rohren. Die Vollstopfen werden über eine Schwenkgabel von der Stopfenzuführung abgeholt und mithilfe eines Stopfensetzstifts in das Stopfensetzrohr gedrückt. Das Stopfensetzrohr fährt in die Spritze ein. Der Setzstift drückt den Stopfen durch das Stopfensetzrohr in den Glaskörper. Der Vollstopfen ist gesetzt. Das Stopfensetzrohr fährt nach oben aus der Spritze heraus für den nächsten Vorgang.

- Pumpenfüllsystem
  Um die Lösung in die Spritze zu füllen, können auf der Anlage grundsätzlich verschiedene Pumpenfüllsysteme eingesetzt werden. Die Pumpenfüllsysteme sind auf einem mobilen Grundaufbau installiert. Das mobile Pumpenaggregat kann im Bedarfsfall gegen ein anderes ausgetauscht werden. Nachfolgend sind zwei mögliche Pumpenfüllsysteme beschrieben:
  – Pumpensystem mit Rotationskolbenpumpen
    Dieses Pumpenfüllsystem besteht aus mehreren Rotationskolbenpumpen, die Füllmengen für mehrere Spritzen gleichzeitig zur Verfügung stellen können. In Abb. 4.4.4.11 ist ein Pumpenaggregat mit 4 Rotationskolbenpumpen dargestellt. Eine Rotationspumpe besteht jeweils aus dem feststehenden Pumpenzylinder und dem Pumpenkolben, der bei jedem Pumpzyklus eine volle Umdrehung macht und dabei eine überlagerte Hubbewegung ausführt. Durch die überlagerte Pumpenhub- und Pumpendrehbewegung wird auf einer Seite der Pumpe Flüssigkeit angesaugt und auf der gegenüberliegenden wieder abgestoßen. Der lang gezogene Pumpenkolben hat im Bereich der Schlauchanschlüsse des Zylinders eine einseitige offene Ausdehnung, die als Dosiernut wirkt. Beim Ansaugen befindet sich die Dosiernut im Bereich des Ansauganschlusses. Durch die Hubbewegung des Kolbens nach oben füllt sich die Dosierkammer am Boden des Zylinders über die Dosiernut mit der abzufüllenden Flüssigkeit. Durch die Drehbewegung des Kolbens gelangt die Dosiernut in den Bereich des um 180° versetzten Dosieranschlusses. In dieser Position hat bereits die Abwärts-Hubbewegung des Pumpenkolbens wieder begonnen, sodass die in der Dosierkammer befindliche Flüssigkeit über die Dosiernut am Dosieranschluss ausgeschoben und

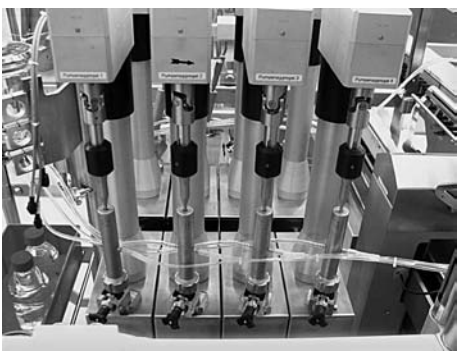


Abb. 4.4.4.11 Pumpenaggregat mit Rotationskolbenpumpen.

zur entsprechenden Füllnadel transportiert wird. Die Funktionsweise einer Rotationskolbenpumpe ist schematisch in Abb. 4.4.4.11 dargestellt.

– Schlauchpumpensystem
  Eine Schlauchpumpe, auch Peristaltikpumpe genannt, ist eine Verdrängerpumpe, bei der das zu fördernde Medium durch einen zumeist U-förmig geführten Schlauch geleitet wird. Dieser Schlauch stützt sich außen im Gehäuse der Pumpe ab und wird von innen durch Rollen oder Gleitschuhe abgeklemmt, die an einem Rotor drehen. Bei Rotation bewegt sich die Abklemmstelle entlang des Schlauchs und treibt damit das Fördermedium voran. Das Erzeugen des Ansaug-Unterdrucks erfolgt bei einfachen Schlauchpumpen durch die Elastizität der Schlauchwandung oder durch besondere konstruktive Maßnahmen über den Aufbau eines Vakuums im Pumpengehäuse um den Schlauch.

- Füllstation mit In-Prozess-Kontrolle
  Die Füllstation (Abb. 4.4.4.14) wird im Wesentlichen durch die Füllnadelachse gebildet. Am Ausleger der Füllnadelachse sind mehrere Füllnadeln aufgenommen, die mit den Füllpumpen verbunden sind. Der Ausleger fährt mit den Füllnadeln nach unten in die Spritzenkörper ein und beim Füllen synchronisiert mit der Abstoßphase der Pumpenhubbewegung wieder nach oben, damit die Füllnadel mit dem Füllspiegel in der Spritze ansteigt. Vor Produktionsstart werden die Füllnadeln und Leitungen entlüftet. In der Nähe des

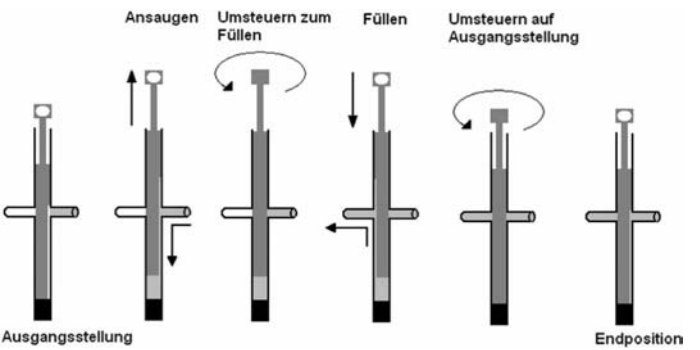


Abb. 4.4.4.12 Funktionsweise Rotationskolbenpumpe.

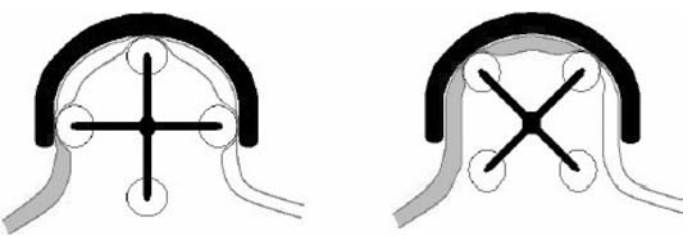


Abb. 4.4.4.13 Schlauchpumpenprinzip.

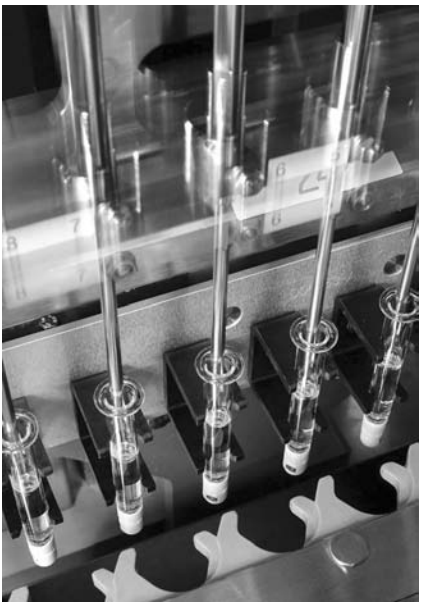


Abb. 4.4.4.14 Füllstation.

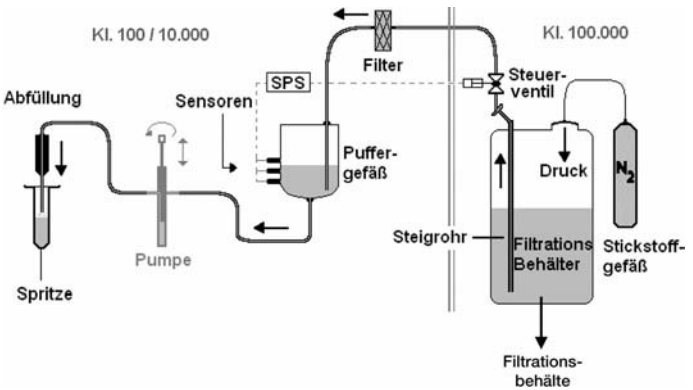


Abb. 4.4.4.15 Abfüllschema.

Pumpenaggregats ist der Pufferbehälter für das abzufüllende Produkt angebracht. Der Füllstand im Pufferbehälter wird kontrolliert, damit immer genügend Lösung zur Abfüllung zur Verfügung steht. Zur Entlüftung ist am Pufferbehälter ein Entlüftungsfilter installiert, der die Luft filtriert. Versorgt wird der Pufferbehälter über eine entsprechende Schlauchleitung von der Produktaufbereitung. In der Regel ist dies ein Druckbehälter, in dem sich die Lösung befindet (Abb. 4.4.4.15).

An der Füllstation befindet sich auch die In-Prozess-Kontrollentnahme. Hier können alle Spritzen aus den Clips des Spritzentransportbands entnom-

men und durch eine automatische Wägung auf ihre Füllmenge kontrolliert werden. Dabei erfolgt jeweils eine Vergleichsmessung zuerst an den ungefüllten und anschließend an den gefüllten Spritzen. Bei einer Toleranz 1-Verletzung stoppt die Maschine sofort, und eine entsprechende Meldung wird am Display des Operator Panels eingeblendet. Spritzen mit einer Toleranz 2-Verletzung werden an der Schlechtteilentnahme ausgeworfen.

- Verschlussteilzufuhr und Setzstation
  An der Schlussteil-Aufsetzstation werden die Verschlussteile aus einem Rundförderer zugeführt und auf den Spritzenkopf aufgesetzt. Die Sortierung und Zuführung der Verschlusssteile erfolgt automatisch und immer lagerichtig (Abb. 4.4.4.16). Die Vollzähligkeit wird überwacht. Unvollständige oder

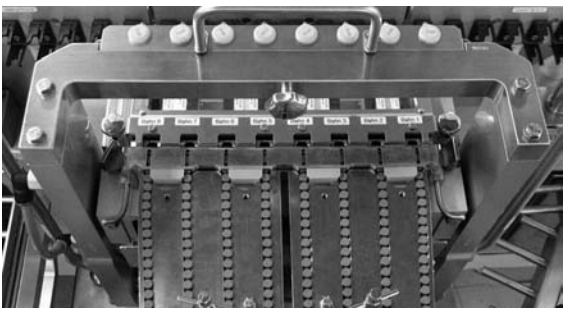


Abb. 4.4.4.16 Verschlussteilzufuhr.

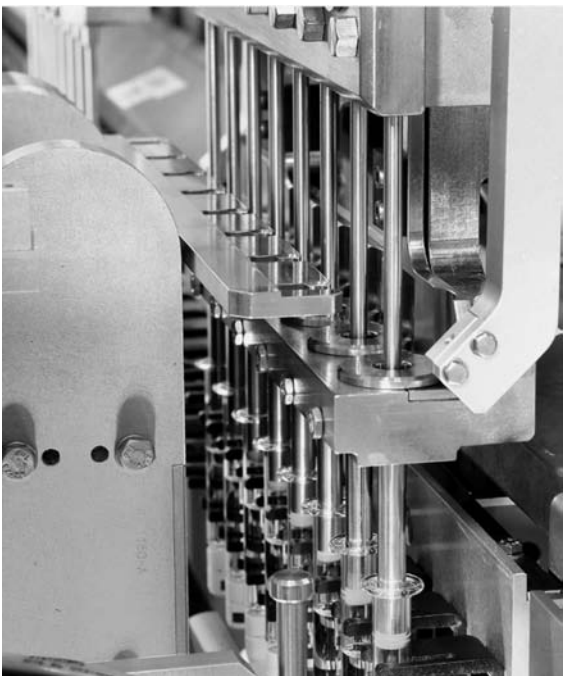


Abb. 4.4.4.17 Stopfen setzen.

fehlerhafte Verschlussteile werden erkannt und ausgeworfen. Aufgesetzt wird das Verschlussteil auf der ersten Raste des Spritzenkörpers. Das heißt der Spritzenkörper ist noch nicht dicht verschlossen, sodass die Flüssigkeit bei dem sich anschließenden Lyophilisationsprozess entweichen kann. Dicht verschlossen werden Spritzen nach dem Lyophilisationsprozess, in dem das Verschlussteil in die zweite Raste eingedrückt wird.

- Schlechtteilentnahme
  Die Schlechtteilentnahme bildet die letzte Bearbeitungsstation am Spritzentransportband. Die Spritzen, die im Verlauf der Bearbeitungen als „Schlechtteile" markiert wurden, werden „gekrallt" und über eine Rutsche in einen separaten Behälter entsorgt. An der Schlechtteil-Entnahmestation können bei Bedarf auch alle Spritzen zu Kontrollzwecken (In-Prozess-Kontrolle) herausgezogen werden. In diesem Fall werden die Spritzen auf die In-Prozess-Rutsche und damit getrennt von den Schlechtteilen ausgegeben.
- Steuerungsarchitektur
  Die gesamte Anlage wird über ein Automatisierungssystem angesteuert (Abb. 4.4.4.18). Dabei werden verschiedene Bereiche über die Maschinensteuerungen, gemäß den Rezeptvorgaben über Profibus DP angesprochen. Mit diesem Aufbau der Steuerungsarchitektur wird gewährleistet, dass alle Aktoren synchron, entsprechend dem Programmablauf aktiviert werden. Über ein weiteres Netzwerk (Ethernet TCP/IP) werden die Rezeptwerte vom Industrie-PC an die Maschinensteuerung, den Roboter, den Antrieb und die Pumpen übergeben. Gleichzeitig ist diese Busverbindung zuständig für die Datendarstellung der Einzelbereiche auf Industrie-PC und OP (Operator Panel).

  Der Industrie-PC ist die lokale Bedien- und Beobachtungsstation der Füll- und Verschließmaschine. Hier werden sämtliche Daten wie Rezepte, Alarme oder Messdaten bearbeitet und zentral archiviert. Das Erstellen von Protokollen und Trendanalysen erfolgt ebenfalls auf dem Industrie-PC.

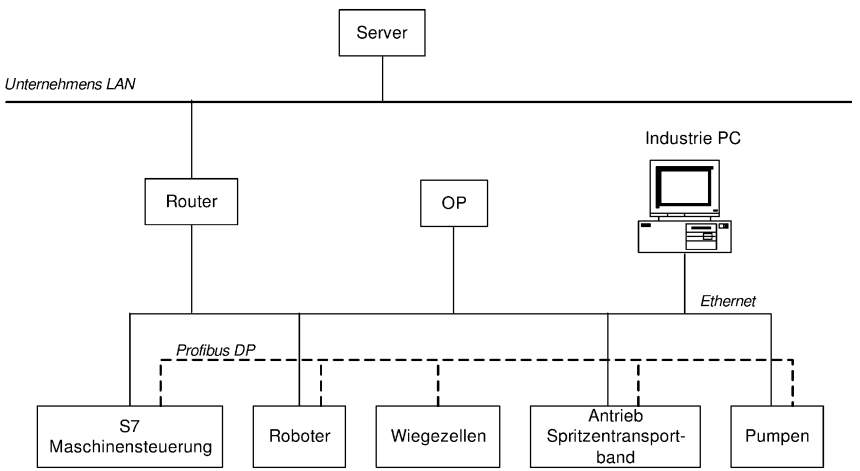


Abb. 4.4.4.18 Steuerungsarchitektur.

Mithilfe eines tragbaren Handbediengeräts (OP), welches über eine Funkstrecke mit der Maschinensteuerung verbunden ist, können maschinenlokale Funktionen (z. B. Tippbetrieb der Maschine) ausgelöst werden. Dieses Terminal erlaubt dem Bediener, direkt an der Anlage in Einzelschritten den Prozess zu bedienen. Aufgrund der hohen pharmazeutischen Relevanz dieser Anlage werden zyklisch die auf dem Industrie-PC generierten Daten abgespeichert und über einen Router auf dem zuständigen Server archiviert.

- Programmablauf
  Um die Systemeingriffe nachzuvollziehen, ist es notwendig, dass ein entsprechendes Login-Procedere den Bediener verifiziert. Damit ist es nun möglich; klar zu erkennen, wer zu welchem Zeitpunkt für Eingriffe an der Anlage zuständig war. Zur Bedienerführung auf dem PC dient eine klare Bildaufbaustruktur.

  Um den Prozessablauf konsequent zu überwachen, wird der Bediener ständig über den Ist-Zustand der Anlage informiert. Störungen und Betriebsmeldungen werden unabhängig von der gerade aufgerufenen Systemübersicht angezeigt. Im Gegensatz zu Störmeldungen werden die Betriebsmeldungen nicht quittiert. Aufgrund der klaren Nachvollziehbarkeit der Prozessfahrweise wird der Bediener aufgefordert, die Fehlerbehebung zu beschreiben.

  Alle Meldeereignisse von Betriebs- und Störmeldungen werden automatisch im Meldearchiv gespeichert. Sämtliche Eingriffe am System werden mitgetrailt, im sog. Audit Trail nach CFR 21 Part 11 (z. B. Änderungen des Wägebereichs oder der Transportbandgeschwindigkeit).

4.4.4.4 Spezifische pharmazeutische Anforderungen

Folgende spezifische pharmazeutische Anforderungen werden an die Füll- und Verschließmaschine gestellt:

GMP Anforderungen Gemäß EG GMP-Leitfaden, Kapitel 3 „Ausrüstung“ werden u. a. folgende, grundsätzliche Anforderungen an das Design einer Anlage und damit an die Füll- und Verschließmaschine gestellt:

- Die Füll- und Verschließmaschine muss so ausgelegt, angeordnet und gewartet werden, dass sie zur aseptischen Abfüllung von flüssigen Lösungen zur parenteralen Verabreichung geeignet ist.
- Sie sollte so konstruiert sein, dass sie sich leicht und gründlich reinigen lässt und Reparatur- und Wartungsarbeiten die Qualität des Produkts nicht gefährden.
- Die Füll- und Verschließmaschine muss so installiert und in den Gesamtprozess integriert werden, dass keine Gefahr eines Fehlers oder einer Verunreinigung besteht.
- Für Produktions- und Kontrollzwecke sollten im geeigneten Wägebereich mit der erforderlichen Genauigkeit arbeitende Waagen zur Verfügung stehen.
- Die Mess-, Wäge-, Aufzeichnungs- und Kontrollausrüstung sollte kalibriert sein und in bestimmten Abständen mit geeigneten Methoden überprüft werden. Aufzeichnungen sind aufzubewahren.

Gemäß 21 CFR-Parts 210 & 211, Subpart D Equipment werden folgende weitere Anforderungen an das Design gestellt:

- Die Füll- und Verschließmaschine muss die notwendige Größe aufweisen und so konstruiert und entsprechend aufgestellt sein, dass die Bedienung zur aseptischen Abfüllung, die Reinigung und Wartung leicht ausgeführt werden können.
- Die mit dem Produkt in Berührung kommenden Oberflächen sollen so konstruiert sein, dass sie nicht reagieren, abgeben oder absorbieren und dadurch die Sicherheit, Identität, Stärke, Qualität oder Reinheit des Arzneimittels über die festgelegten Anforderungen hinaus verändern.
- Ebenso dürfen Schmiermittel oder Kühlmittel nicht mit den Ausgangsstoffen, Arzneimittelbehältern, Verschlüssen, Zwischenprodukten oder Arzneimitteln in Kontakt kommen und dadurch die Sicherheit, Identität, Stärke, Qualität oder Reinheit des Arzneimittels über die festgelegten Anforderungen hinaus verändern.

Anforderungen an computergestützte Systeme Treten in GMP-relevanten Bereichen an die Stelle einer manuellen Steuerung von Prozessen computergestützte Systeme müssen diese nach § 3 Abs. 1 PharmaBetrV auf ihre Eignung überprüft werden. Die Belegung darüber erfolgt im Rahmen der Computervalidierung.

Weiterhin müssen bestimmte Regelungen in einem Unternehmen getroffen werden, um die Sicherheit des computergestützen Systems im laufenden Betrieb zu gewährleisten. Folgende Anforderungen werden dabei gestellt:

- festgelegte Zugriffsberechtigungen
- kontrollierte Dateneingabe
- Datensicherung/Archivierung
- Fehlerbehandlung.

Entsprechend sind die Steuerungen von Produktionsanlagen festzulegen und zu gestalten.

Die maschinentechnische Umsetzung dieser Anforderungen ist im Steuerungskonzept wie oben beschrieben umgesetzt.

Sicherheitsanforderungen Die grundlegenden Richtlinie und Verordnung für diese Anlage ist die EU Maschinen-Richtlinie 98/37 EG. Hier sind die Sicherheitsanforderungen an Maschinen beschrieben.

Seit 1995 sind diese Anforderungen verpflichtend für jeden Maschinenhersteller. Belegt wird die Erfüllung der Richtlinie durch das Anbringen eines CE-Zeichens. Der Maschinenhersteller gibt eine Erklärung ab über die Übereinstimmung mit der EG Richtlinie und stellt entsprechende Unterlagen zur Prüfung bereit. Maschinen und Bauteile ohne CE-Zeichen dürfen weder verkauft noch in Betrieb genommen werden.

4.4.4.5 Technische Umsetzung anhand typischer Beispiele

Kontaminationsschutz durch Barrieresysteme Die Maschine muss gemäß EG GMP-Leitfaden für den Betrieb in der Reinraumklasse A, umgeben von B, ausgelegt werden. Eine unidirektionale, vertikale Anströmung des Produkts muss ebenfalls gewährleistet sein. Dies entspricht einer Luftwechselrate von ca. 540 Luftwechsel/h. Diese Anforderungen werden realisiert durch ein Restricted Area Barrier System (RABS), wie in Abb. 4.4.4.19 dargestellt. Das heißt über der Maschine an der Decke befinden sich flächendeckend Laminar Flow Einheiten, mit einem vertikalen laminaren Luftstrom von 0,45 m/s ± 0,1 m/s, um eine laminare Überströmung auf Produkthöhe zu erzielen. Die Maschine ist umgrenzt mit Barriereelementen (Glastüren), die nach oben bis unmittelbar zur LF-Decke reichen und nach unten zum Maschinenbett, sodass alle Prozessbearbeitungsstationen vor potenziellen Kontaminationsquellen außerhalb geschützt werden.

Damit es zu keiner turbulenten Strömung auf Produktebene kommt, ist die Maschine so konzipiert, dass die unter LF einströmende Luft unterhalb der Produktebene wieder aus der Anlage ausströmen kann. Weiterhin sind alle erforderlichen Einbauteile aerodynamisch so ausgelegt, dass die LF-Strömung nur minimal beeinträchtig wird. Barrieretüren befinden sich auch im geöffneten

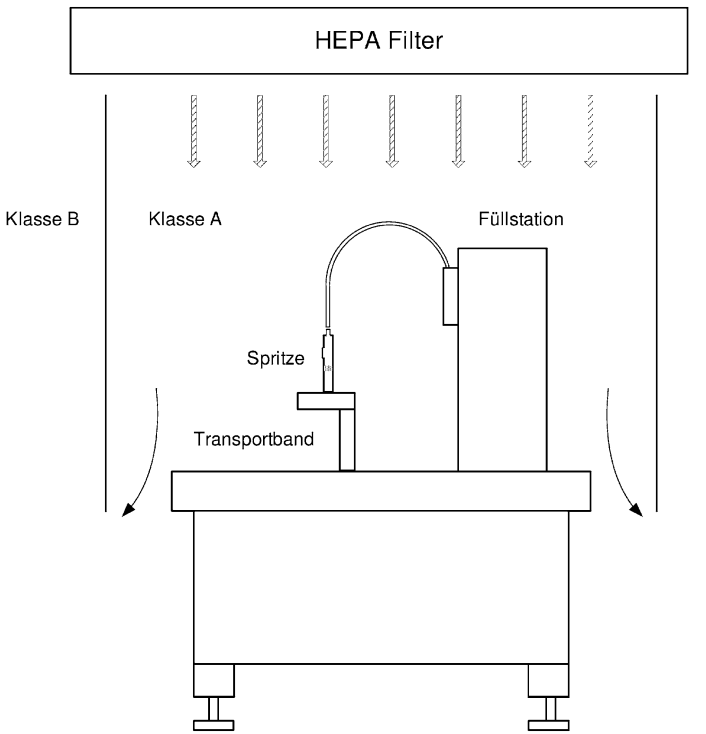


Abb. 4.4.4.19 RABS Prinzip (nach Farquharson und Lysfjord, 2004).

Zustand unter Laminar Flow. Um alle erforderlichen Eingriffe im regulären Lauf der Maschine oder im Störfall zu ermöglichen, sind an geeigneten Stellen Gloves angebracht.

Reinigbarkeit, Wartung Gemäß EU GMP-Guide muss eine Produktionsanlage so konstruiert sein, dass sie sich leicht und gründlich reinigen lässt und Reparatur- und Wartungsarbeiten die Qualität der Produkte nicht gefährden dürfen. Das heißt sowohl glatte Oberflächen ohne Ecken und Kanten zur leichten Reinigung als auch, dass die Produktionsanlage die am Aufstellungsort herrschenden Reinraumbedingungen nicht negativ beeinflussen darf. Die Umsetzung:

- Kommt Pneumatik im Reinraum der Klasse A oder B zum Einsatz, wird diese eingangsseitig über einen sterilisierbaren Sterilfilter filtriert.
- Die Vermeidung von Spalten und geschlossenen Hohlräumen an den Formatteilen sind bei der Konstruktion großteils vermieden worden. Es wurde auch darauf geachtet, dass bei der Sterilisation der Teile entstehendes Kondensat abfließen kann und somit eventuelle Toträume oberflächlich trocken sind.
- Die Anlage bzw. alle Anlagenteile sind beständig gegen Reinigungs- und Desinfektionsmittel wie z. B. alkoholische Desinfektionsmittel und Formalin ausgelegt.
- Die gesamte Abluft innerhalb der Maschine wird über entsprechende Leitungen aus dem Reinraumbereich in einen unklassifizierten Bereich geführt.
- Es werden hauptsächlich elektrische Antriebseinheiten eingesetzt und wartungsfreie Baugruppenfunktionen, die über die gesamte Lebensdauer geschmiert sind.

Aseptischer Prozess Alle Teile der Maschine, die direkt oder indirekt mit dem Produkt in Berührung kommen, sind dampfsterilisierbar (bei max. 125 °C) ausgelegt. Entsprechend der pharmazeutischen Anforderung sind dies meist elektropolierte Edelstähle und Kunststoffe bzw. Elastomere mit entsprechenden FDA-Zulassungen oder auch Glas der hydrolytischen Klasse A. Alle eingesetzten „produktberührenden" oder „indirekt produktberührenden" Materialen sind mittels eines Zertifikats z. B. nach DIN 50049 nachzuweisen. Weiterhin sind die Teile so ausgeführt, dass sie durch Barrier bzw. Gloves schnell und wenn nötig täglich montiert und demontiert werden können.

Das Einbringen von sterilisiertem Material (Formatteile, Abfüllequipment wie Pumpen, Zwischenstopfen, Verschlussteile u. a.) in das Barrieresystem erfolgt in speziellen Transferbehältern. Hierzu sind an den erforderlichen Stellen geeignete Öffnungen im Barrieresystem vorgesehen mit entsprechenden Aufnahmevorrichtungen für den Transferbehälter und dessen Deckel. Der Bereich ist ergonomisch so gestaltet, dass das Entladen des Transferbehälters aseptisch durch Gloves erfolgen kann.

Als Transferbehälter können wiederverwendbare Sterilisierbehälter aus Metall eingesetzt werden. Sie dienen zur Aufnahme des Materials während der Vakuum-Dampfsterilisation und zur Sterilitätserhaltung während Lagerung und Transport unter sachgerechten Reinraumbedingungen. Im Gegensatz zu

„weichverpackten“ Gebinden sind diese Transferbehälter durch einen Schutzdeckel per Design geschlossen.

Monitoringsysteme Bei einer aseptischen Herstellung eines Arzneimittels wird ein chargenbegleitendes mikrobiologisches und partikuläres Monitoring der Umgebung und des Personals durchgeführt. Die Mehrzahl der Umgebungsmonitoring-Messpunkte ist dabei in Füll- und Verschließmaschine in Produktnähe (Worst-case-Stellen) installiert. Weiterhin wird die Strömungsgeschwindigkeit unter Laminar Flow kontinuierlich überwacht.

Zur mikrobiologischen Untersuchung der Luft innerhalb der Füll- und Verschließmaschine wird die Filtrationsmethode verwendet. Dabei wird die Luft durch Membranfilter gesaugt. Die Mikroorganismen werden von diesen zurückgehalten und können anschließend angezüchtet werden. Der Vorteil dieser Methode ist die Möglichkeit zu isokinetischen Messungen (Ansauggeschwindigkeit ≥ Anströmgeschwindigkeit), die benötigt werden, um unter Laminar Flow messen zu können.

Beim Partikelmonitoring handelt es sich um ein kontinuierliches Messsystem mit isokinetischen Probenahmen ca. 30 cm oberhalb der Produktbearbeitungsstationen, bei dem 1 cft^3 Luft pro Minute angesaugt wird. Mittels eines Laser-Partikelzählers werden die Partikel im Probevolumen erfasst und mithilfe eines dezentralen Rechners ausgewertet. Gemessen werden Partikelkonzentrationen in den Bereichen ≥0,5 µm und ≥5,0 µm.

Die Messung der Strömungsgeschwindigkeit erfolgt mittels thermischer Anemometer ca. 30 cm unter LF. Die Werte werden in einem dezentralen Datenbankserver ausgewertet und archiviert.

Bewertungskriterien für alternative Prozesse und Anlagen Die oben beschriebene Technologie zur Sterilfertigung basiert auf einer „üblichen“ Reinraumtechnologie. Eine Alternative hierzu bietet die Isolatortechnologie.

4.4.4.6 Isolatortechnik

Die Isolatortechnologie ist eine weitere technische Möglichkeit zur Reduzierung des Risikos umgebungsbedingter mikrobiologischer Kontaminierung in der Sterilfertigung. Diese Technologie hat in den letzten Jahren immer mehr Akzeptanz erreicht, hat sich aber noch nicht konsequent durchgesetzt, auch nicht in der Produktion von kleinen Sterilchargen.

Ein Isolator ist ein miniaturisierter, in sich geschlossener Reinraum, bei dem der Bediener über fest eingebaute Handschuhe (Gloves) die Möglichkeit zum Eingreifen hat (Abb. 4.4.4.20).

Unterschiede zwischen RABS und Isolatortechnik Die wesentlichen Unterschiede zwischen RABS und Isolatortechnik sind [4.4.4.8]:

- RABS leistet die Produkt- und Kontaminationssicherheit mithilfe einer Kombination aus physikalischen und aerodynamischen Barrieren (Maschinenver-

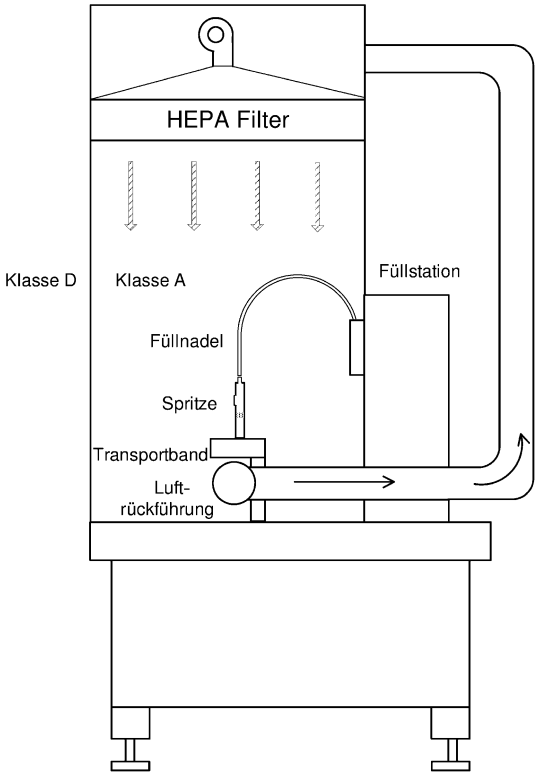


Abb. 4.4.4.20 Isolator Prinzip (nach Farquharson und Lysfjord, 2004).

kleidung und laminare Luftströmung). Idealerweise überwacht als leichter Überdruck (Überströmung) mit sterilfiltrierter Luft mit entsprechenden Luftwechselraten. Der Isolator hat eine physikalische Barriere (in sich geschlossener Raum) mit sterilfiltrierter Luftrückführung.

- Die Desinfektion des RABS erfolgt üblicherweise durch manuelle Reinigung, kombiniert mit dem aseptischen Einbau von sterilisierten, produktberührenden Formatteilen der Anlage. Im Isolator ist eine Bio-Dekontamination hohen Grades mit einer Kombination aus Reinigung und sporizider Begasung möglich, um in der Validierung 6 log-Reduktionen von entsprechenden Bioindikatoren zu erreichen. Ein möglicher Begasungsprozess kann z. B. mit Wasserstoffperoxyd erfolgen. Alle produktberührenden Teile werden im Isolator im eingebauten Zustand gereinigt und sterilisiert (Cleaning-and-Sterilization-in-Place, CIP/SIP) oder werden dem laufenden Sterilprozess über bestimmte Schleusensysteme, sog. Aseptic Transfer Devices, eingebracht. Die geschlossenen Nachbegasungseinheiten bewahren die Sterilität oder den Produktkontakt und verhindern dadurch eine Re-Kontamination des kritischen Bereichs während des Sterilprozesses und des Teile- bzw. Materialtransfers.

- Herkömmliche RABS werden unterschieden in „aktive und passive“ Systeme. Im „passiven“ RABS erfolgt der Zugang durch geschlossene Türen über Gloves. Während bei „aktiven“ RABS unter bestimmten validierten Aspekten und kontrollierten Bedingungen ein Zugang über offene Türen möglich ist. Wenn eine Materialeinbringung während des Sterilprozesses in den RABS notwendig ist, erfolgt dies ebenfalls über Aseptic Transfer Devices, wie in unserem Beispiel über die Transferbehälter (s. Abschnitt „Aseptischer Prozess“).
- Sowohl RABS als auch Isolatoren müssen innerhalb des kritischen Bereiches mit einem Umgebungsmonitoring ausgestattet werden, um sicherzustellen, dass alle partikulären und mikrobiologischen Abweichungen über Warn- und Aktionsmeldungen angezeigt werden (s. Abschnitt „Aseptischer Prozess“).

Unterschiede in Investition und Betrieb Die Höhe der Investitions- und Betriebskosten hängt stark vom Einsatzzweck ab. In der Regel gilt, dass die Investitionskosten für einen Isolator höher sind als bei einem konventionellen Reinraum. Bei den Betriebskosten ist das Verhältnis umgekehrt.

Aseptische Prozesse in konventionellen Reinräumen benötigen große, menschengerechte Räume mit entsprechenden Reinheitszonen. Jeder Raum muss betrieben und der spezifische Raumdruck überwacht werden. Diese Art der Anlagen erfordert einerseits eine dreistufige Umkleideeinrichtung für den Personalzugang als auch Räume, um die Kleidung beim Verlassen der Reinräume zu wechseln. Luftschleusen mit Luftführungssystemen werden benötigt, um Material in die Reinräume einzuschleusen und Abfall sowie Qualitätskontrollproben auszuschleusen.

Diese Art der Einrichtungen bestehen generell aus Abfüllräumen nach Federal Standard 209E der Reinraumklassen 1000 oder 10 000, in denen sich in den kritischen Bereichen die Reinheitsklasse 100 befindet. (ISO 14644 1-3 ersetzt den US Federal Standard 209E. Die ISO Klassen 5, 6, 7 und 8 entsprechen dem Federal Standard 209E Klassen 100, 1000, 10 000 und 100 000). Die Abfüllräume werden versorgt über Materialschleusen, Personalflure und andere benötigte Versorgungsflächen wie z. B. Gefriertrocknerräume. Diese Einrichtungen sind teuer in Design, Errichtung und Unterhalt [4.4.4.9].

Auf Isolatoren basierende Einrichtungen für aseptische Prozesse sind weniger komplex und leichter in Design und Errichtung. Oft sind die Isolatoren in der Reinraumklasse 100 000 aufgestellt. Dies benötigt weniger Umkleideschleusenstufen, da keine vollständig, aseptische Reinraumkleidung getragen werden muss. Viele aseptische Aktivitäten werden lokal in der Reinraumklasse 100 im Isolator ausgeführt. Dadurch werden, bezogen auf die Umgebung im Hintergrund, die Luftqualität und Druckdifferenzkaskaden nicht in gleichem Umfang benötigt.

Der Isolator selbst ist in der Regel in der Anschaffung teuerer als ein RABS. Die aufwändig zu gestaltenden Schleusensysteme machen dabei einen Großteil der Kosten aus und sind zudem relativ langsam.

Wird z. B. eine flexible, vollautomatische Spritzenproduktionslinie benötigt, auf der die unterschiedlichsten Formate gefahren werden müssen (z. B. in der

Auftragsherstellung), haben sich Isolatoren noch nicht bewährt. Lange Transportwege, etwa von der Abfüllanlage zum Gefriertrockner (in unserem Beispiel über Transportsystem-Strecken) sind in der Isolatorausführung viel zu aufwändig. Bei häufigem Produkt- oder Formatwechsel sowie vielen System-Einzelteilen (z. B. Spritzenformatteile. Abb. 4.4.4.4) ist ein flexibles und wirtschaftliches Arbeiten mit Isolatoren nicht wirklich gegeben, da hier die Anlagen durch die Umrüst-, Reinigungs- und Desinfektionszeiten zu lange belegt werden.

Weitere kritische Punkte beim Isolator sind auch die Versprödung der Handschuhe und anderer Kunststoffe durch die Dekontaminationsgase (H_2O_2) und damit die Leckfreiheit der Handschuhe (Gloves). Die Validierung ist bei flexiblen Systemen viel aufwändiger, da die Sterilisierung u. a. abhängig von der Dauer, der H_2O_2 Konzentration, der Durchströmung, der Temperatur und der Beladung des Isolators ist.

Bewertungskriterien Isolator In der nachfolgenden Tabelle 4.4.4.1 sind einige Bewertungskriterien aufgeführt.

Zusammenfassend kann gesagt werden: Es gibt weitere mögliche Anlagenkonzepte, die eine Verbindung von Wirtschaftlichkeit und GMP-gerechter Ausführung ermöglichen. Isolatortechnik und RABS sind zwei Beispiele, die in der Anwendung einer Spritzenproduktion eingesetzt werden. Durch eine Reduktion

Tab. 4.4.4.1 Bewertungskriterien Isolatortechnik/RABS (nach Maas et al. 2004)

	Isolator	**RABS/Reinraum**
Qualitative Faktoren		
• Produktschutz	++	+/–
• Personenschutz	++	+/–
• Sterilisation	++	+/–
• Anlagenverfügbarkeit	+	++
• Anlagenbedienung	–	++
Investitionskosten		
• Bau	+	–
• Haustechnik	+	–
• Produktionsmaschinen	– –	++
• Inbetriebnahme	– –	++
• Qualifizierung/Validierung	–	+
Betriebskosten		
• Lüftungstechnik	++	– –
• Personalbedarf	+/–	+/–
• Sterilkleidung	++	– –
• Monitoring	++	– –
• Sterilisation	++	– –
• Instandhaltung	+/–	+/–
• Requalifizierung	–	+

Bewertung: ++ = sehr gut; + = gut; +/– = befriedigend; – = schlecht; – – = sehr schlecht.

des Personaleinsatzes und einen hohen Automatisierungsgrad werden Kosten gesenkt und Fehler verringert. Bei der Isolatortechnik können grundsätzlich durch die Reduktion der raumlufttechnischen Anforderungen zusätzliche Kosten gespart werden. Um eine Entscheidung für die eine oder andere Technologie treffen zu können, muss jedoch auch die Wirtschaftlichkeit im Einzelfall aus dem Gesamtkontext heraus betrachtet werden.

4.4.4.7 **Abkürzungen**

AN	Local Aera Network
CIP	Cleaning-in-Place
H_2O_2	Wasserstoffperoxid
OP	Operator Panel
RABS	Restricted Access Barrier System
SIP	Sterilization-in-Place

4.4.4.8 **Literatur**

4.4.4.1 EG-Leitfaden einer Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel und Wirkstoffe (2003) 7. Auflage. Edition Cantor Verlag, Aulendorf

4.4.4.2 Maas A, Peither P, Peither T (2004) GMP Berater, Nachschlagewerk für Pharmaindustrie und Lieferanten, Band 1–6

4.4.4.3 Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Ravensburg, Werk RVS, Prozessbeschreibung Ausbaustufe 1, Rev.2, Dokument LH-03-11acht, 2004

4.4.4.4 Rechtliche Grundlagen. Technische Universität München, Lehrstuhl für Maschinen- und Apparatekunde, Vorlesung Hygienic Design, WS 04/05

4.4.4.5 EN 10204, Arten von Prüfbescheinigungen, Deutsche Fassung, August 1991 + A1 Juni 1995

4.4.4.6 Food and Drug administration (2005) Current good manufacturing practice in manufacturing, processing, packaging, or holding of drugs; General and Current Good Manufacturing practice for finished pharmaceuticals, 21 CFR – Parts 210 & 211, Revisions as of May 25, 2004 Effective date of most current update: May 25, 2005

4.4.4.7 Food and Drug Administration, 21 CFR Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures, Revision as of 9 December 2004

4.4.4.8 James L Drinkwater (2005) Restricted Access Barriers – RABS definitions and performance. Pharmaceutical International, www.pharmaceutical-int.com

4.4.4.9 DeSantis F, Amsberry K, Folks JL, Yamamori A, Akers J (2003) Aseptic formulation and filling using isolator technology. Pharmaceutical Technology, Outsourcing Resources, www.pharmtech.com

4.4.4.10 Farquharson G, Jack Lysfjord J (2004) Assessing aseptic processing options: Cleanrooms – RABS – Isolators Präsentation ISPE, Berlin, Germany – 20, 21 September 2004

Glossar

Aseptische Herstellung Arbeitstechnik, die aus Verfahrensschritten besteht; jeder einzelne Verfahrensschritt nutzt eine Verminderung der Keimzahl, um ein steriles Produkt zu erhalten.

Audit Trail Verfahren zur Sicherstellung der Nachvollziehbarkeit (vollständiges Protokoll) von Dateneingaben und -änderungen.

Automatikbetrieb Betriebsart, in der alle Arbeitsschritte ohne ein Eingreifen vonseiten eines Bedieners automatisch ablaufen.

Barriere Das Wort Barriere bezeichnet allgemein ein Hindernis, das zwei räumliche Bereiche voneinander trennt. Es zu überwinden ist mit mehr oder weniger Aufwand verbunden oder nicht möglich.

Barrierer Schutzabdeckung.

Computergestützte Systeme System zur Eingabe, elektronischer Verarbeitung und Ausgabe von Informationen, die entweder zur Dokumentation oder zur automatischen Steuerung verwendet werden.

Desinfektion Desinfektion bedeutet im übertragenen Sinne „Keimfreimachung". Laut Deutschem Arzneimittelbuch (DAB) bedeutet „Desinfektion": „Totes oder lebendes Material in einen Zustand versetzen, dass es nicht mehr infizieren kann". Zur Desinfektion verwendet man verschiedene Desinfektionsmittel. Technisch unterscheidet man zwischen Desinfektion und Sterilisation. Von Desinfektion spricht man bei einer Keimreduktion um einen Faktor von mindestens 10^{-5}, soll heißen: Von ursprünglich 100 000 vermehrungsfähigen Keimen (sog. koloniebildenden Einheiten oder KBE) überlebt nicht mehr als ein Einziger.

Desinfektionsmittel Hautdesinfektionsmittel enthalten oft verschiedene Alkohole wie Ethanol oder Isopropanol, es werden aber auch jodhaltige oder jodähnliche Verbindungen verwendet. Flächendesinfektionsmittel sind häufig so aggressiv, dass man sie nur mit Schutzhandschuhen verarbeiten darf. Das Einatmen

konzentrierter Dämpfe kann gesundheitliche Schäden verursachen. Desinfektionsmittel werden nach Wirkstoffklassen unterschieden: A, B, C, D. Entsprechend sind die Präparate gekennzeichnet als: Bakterizid, Viruzid, Sporizid und Fungizid.

Endotoxine Hochmolekulare komplexe Lipopolysaccharide der Zellwand gramnegativer Bakterien, die Fieber auslösen, wenn sie in den Blutkreislauf gelangen. Endotoxine werden mit dem LAL-Test im Labor nachgewiesen. Sie stellen die größte Gruppe der Pyrogene dar.

Einrichtbetrieb Betriebsart, in der Daten eingegeben und verändert werden können.

Fertigarzneimittel Ein Fertigprodukt, das alle Produktionsstufen, einschließlich der Verpackung in sein endgültiges Behältnis, durchlaufen hat (EG GMP-Leitfaden).

Fertigprodukt Ein Arzneimittel, das alle Produktionsstufen, einschließlich der Verpackung in sein endgültiges Behältnis, durchlaufen hat (EG-GMP-Leitfaden).

Gloves Handschuhe.

Herstellen Herstellen umfasst: gewinnen, anfertigen, zubereiten, be- oder verarbeiten, umfüllen einschließlich abfüllen, verpacken und kennzeichnen (Arzneimittelgesetz AMG).

Herstellung Dazu gehören alle Arbeitsgänge wie Beschaffen von Material und Produkten, Qualitätskontrolle, Freigabe, Lagerung und Vertrieb von pharmazeutischen Produkten und die dazugehörigen Kontrollen (EG-GMP-Leitfaden).

In-Prozess-Kontrolle Kontrollen im Verlauf der Produktion eines Arzneimittels zur Überwachung und ggf. Steuerung des Prozesses, um zu gewährleisten, dass das Produkt seiner Spezifikation entspricht. In-Prozess-Kontrollen sind Bestandteil der Herstellungsvorschrift. Die Überwachung der Umgebung oder Ausrüstung kann auch als Teil der In-Prozess-Kontrolle angesehen werden (EG-GMP-Leitfaden).

Kalibrieren Arbeitsgänge, durch die unter festgelegten Bedingungen die Beziehungen zwischen den durch ein Messgerät oder ein Messsystem angezeigten oder den sich aus einer Materialmessung ergebenen Werten und den entsprechenden bekannten Werten Referenzstandards bestimmt werden (EG GMP-Leitfaden).

Kontamination Verunreinigung, Verschmutzung.

Kreuzkontamination Verunreinigung eines Ausgangsstoffs oder eines Produkts mit einem anderen Material oder Produkt.

Laminar Flow (LF) Turbulenzarme Verdrängungsströmung ist der deutsche Begriff für „Laminar Flow“. Bei dieser Strömung fließt ein gleichgerichteter Luftstrom über den gesamten Querschnitt eines definierten Bereichs mit möglichst gleichförmiger Geschwindigkeit und nahezu parallelen Stromlinien. Sie bewirkt einen schnellen, gerichteten Abtransport der freigesetzten Partikel (Verdrängungslüftung) und wird z. B. zur Erhaltung der Luftqualitäten nach Reinheitsklassen A eingesetzt.

Laminare Strömung Gleichgerichtete Strömung (Gegensatz: turbulente Strömung), die durch besondere Luftfilter z. B. in Laminar flow-Einheiten erzeugt wird. Ziel ist es durch eine gleichgerichtete Verdrängungsströmung eine partikel- und keimarme Luft über dem offenen Produkt zu erhalten.

LAN Abkürzung für „Local Area Network“, lokal angelegtes Netzwerk. „Lokal“ bezieht sich in diesem Sinne auf einen gemeinsamen Standort, wie beispielsweise ein Firmengelände oder ein Raum. Im Gegensatz dazu verbindet WAN (Wide Area Network) Arbeitsstationen und Netzwerke überregional.

Lineareinheit Antriebseinheit der x- oder y-Achse.

Lyophilisieren Gefriertrocknen.
Beim Gefriertrocknen macht man sich eine besondere physikalische Eigenschaft von Wasser zunutze. In einem Vakuum geht gefrorenes Wasser unmittelbar vom festen in den gasförmigen Zustand über. In diesem Zusammenhang spricht man von Sublimation. Tiefgefrorene Arzneimittel werden im Vakuum unter Zufuhr von Wärme getrocknet. So erreicht man, dass das gefrorene im Arzneimittel enthaltene Wasser nicht schmilzt, sondern als Wasserdampf entweichen kann. Der Vorgang dauert je nach Arzneimittel bis zu 24 h und wird bei Temperaturen bis –50 °C durchgeführt. Von allen Trocknungsverfahren sind bei der Gefriertrocknung die Produktveränderungen am geringsten. Sie ist das schonendste, aber auch das teuerste industriell angewandte Verfahren.

Mikroorganismen Kleinstlebewesen: Bakterien, Schimmelpilze, Hefen, Viren.

Monitoring Regelmäßige Auswertung von Umgebungskontrollen zur Bewertung des Ist-Zustands.

Monitoring Überwachung der vorgegebenen Parameter, in Reinräumen z. B. die Kontrolle der Partikel- und Keimzahl.

Operator Panel Bedienpult mit Tastatur und Bildschirm.

Primärpackmittel Behältnis oder andere Art der Verpackung, das direkt mit dem Arzneimittel oder dem klinischen Prüfpräparat in Kontakt steht.

Produktion Alle mit der Anfertigung eines pharmazeutischen Produkts verbundenen Arbeitsgänge: vom Materialeingang über die Verarbeitung und Verpackung bis zur Fertigstellung als Fertigprodukt (EG GMP-Leitfaden).

Profibus DP BusSystem auf RS 485 Basis. Als Übertragungsmedien sind Kupferkabel oder Lichtwellenleiter möglich. Es wird das Token-Passing-Verfahren verwendet. Zwei Vorteile sind, dass bei Ausfall eines Teilnehmers der Bus weiterläuft und jeder Teilnehmer über eine ID angesprochen wird und somit die Position im Bus egal ist.

Pyrogene Stoffe, die Fieber erzeugen, wenn sie in den Blutkreislauf gelangen. Größtenteils bestehen Pyrogene aus Endotoxinen. Der Nachweis auf Pyrogene erfolgt mit dem Kaninchen-Test (Arzneibuchmethode).

Reinraum Ein Bereich mit kontrollierten Bedingungen hinsichtlich partikulärer und mikrobieller Verunreinigungen, der so konstruiert ist und genutzt wird, dass das Einbringen, Entstehen und Verbleiben von Verunreinigungen vermindert wird (EG GMP-Leitfaden).

Router Ein Router hat die Funktion, zwei räumlich getrennte Netzwerke über eine Telekommunikationsleitung miteinander zu verbinden.

Scada Supervisory Control and Data Acquisition (Scada-Systeme) dienen in der Industrie zum Bedienen und Beobachten von Maschinen und Anlagen. Außerdem werden Daten für Dokumentation und statistische Auswertungen des Betriebsverlaufs gespeichert.

Schieberegister Register zum Zwischenspeichern von Daten zur Datenübertragung oder zur Ausführung von Schiebeoperationen wie z. B. das Verschieben einer Kommastelle.

Schleuse Ein geschlossener Raum mit zwei oder mehreren Türen, der sich zwischen zwei oder mehreren Räumen, z. B. verschiedenen Reinheitsklassen befindet und dem Zweck dient, den Luftstrom zwischen den Räumen unter Kontrolle zu halten, wenn diese betreten werden müssen. Eine Schleuse kann entweder für Personen oder für Waren vorgesehen und entsprechend benutzt werden (EG GMP-Leitfaden).

Sekundärpackmittel Äußere Verpackung ohne Füllgutkontakt als Schutz- und Kennzeichnungsfunktion.

Sensor Ein Sensor (lat.: *sensus* „Gefühl“) oder (Mess-)Fühler ist in der Technik ein Bauteil, das neben bestimmten physikalischen oder chemischen Eigenschaften (z. B. Wärmestrahlung, Temperatur, Feuchtigkeit, Druck, Helligkeit, Magnetismus, Beschleunigung, Kraft) auch die stoffliche Beschaffenheit seiner Umgebung qualitativ oder als Messgröße quantitativ erfassen kann. Die Abgrenzung der Begriffe Sensor und Messgerät ist fließend. Sensoren, welche Strahlung (z. B. Licht, Röntgenstrahlung) oder Teilchen nachweisen, bezeichnet man als Detektoren. In der Technik spielen Sensoren in automatisierten Prozessen als Signalgeber eine wichtige Rolle. Die von ihnen erfassten Werte oder Zustände werden meist elektrisch-elektronisch verstärkt und in der zugehörigen Steuerung verarbeitet, die dann entsprechende weitere Schritte auslöst.

Servomotor Motor für die Regelungstechnik. Der Motor wird durch Änderung der elektrischen Eingangsgröße in Drehzahl und/oder Drehmoment geregelt.

Servosteuerung Mit Servosteuerung wird eine Funktion bezeichnet, bei welcher eine kleine Eingangsgröße eine große Ausgangsgröße bewirkt, wie bei vorgesteuerten Ventilen. Das Umsteuersignal schaltet ein Zwischenglied, welches die Umschaltung des Hauptventils bewirkt.

Speicherprogrammierbare Steuerung Nach DIN 19237 ist eine „Speicherprogrammierbare Steuerung“ (SPS) eine Steuerung, deren Programm in einem Programmspeicher abgelegt ist. Die SPS ist ein auf steuerungstechnische Anwendungen zugeschnittenes Computersystem.

Steril Frei von vermehrungsfähigen Keimen. Bei der Prüfung auf Sterilität wird der Nachweis einer Reduktion der Ausgangskeimzahl von 6 Logstufen gefordert, da eine absolute Keimfreiheit nicht nachweisbar ist. Daher findet man auch häufig die Formulierung „entspricht der Prüfung auf Sterilität“.

Sterilität Sterilität ist die Abwesenheit von lebenden Organismen. Die Bedingungen der Sterilitätsprüfung werden im Europäischen oder anderen relevanten Arzneibüchern beschrieben (EG GMP-Leitfaden).

Validierung Beweisführung in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der Guten Herstellungspraxis, dass Verfahren, Prozesse, Ausrüstungsgegenstände, Materialien, Arbeitsgänge oder Systeme tatsächlich zu den erwartenden Ergebnissen führen (EG GMP-Leitfaden).

Wirkstoffe Stoffe, die dazu bestimmt sind, bei der Herstellung von Arzneimitteln als arzneilich wirksame Bestandteile verwendet zu werden (Arzneimittelgesetz AMG).

Worst case Ausgewählte Bedingungen, welche die oberen und unteren Grenzen der Prozessparameter und die Umstände in den zugrunde liegenden Verfahrensanweisungen umfassen, bei denen, verglichen mit7 den Idealbedingungen, fehlerhafte Prozesse oder Produkte mit der größten Wahrscheinlichkeit auftreten. Diese Bedingungen verursachen nicht zwangsläufig Prozess- oder Produktfehler.

Sachregister

a

Abbaugranulierung 246
Abfall 136
Abgleich 85
Abklatschtest 325
Abluft
– Aufbereitung 303
– Sicherheitsparameter 311
Abreibetest 325
Abstreifersystem 320
Abweichung 46
– Bewertung 97
Abwischmethode 59
Acetylierung 362
activated partial thromboplastin time (aPTT) 376
additional rinse 113
Administrator 126
– Supervisor 312
Aeration 186
Aerosol 20
Agglomerat 340
Airlift-Bioreaktor 359
Akzeptanz
– Kriterien 45, 55, 83 ff.
– Phase 123
– PQ-Test 72
Akzeptanzbericht
– Software 123
Albumax 359
Albumin 374
Alloantikörper 370
Altanlagen-Qualifizierung 89
Ammoniumsulfat-Aluminiumhydroxid-Verfahren 372
Ampulle
– Abfüllung 174
Analytik 63
analytische Prüfverfahren 72, 113
Änderung
– normal 100
– Notfall 99 ff.
Änderungskontrolle 99, 125 ff.
Änderungsmanagement 56
Anforderungsprofil 84
Ankerrührer 336
Anlage, *siehe auch* Produktionsanlage
– genehmigungsbedürftig 148
– Parameter 87
– Sicherheit 145
– Spezifikation 383
– spezifische pharmazeutische Anforderung 188, 321
– Wasserstoffperoxiddekontamination 185
annual review 45, 98
Antikörper 365 ff.
– Alloantikörper 370
– humanes Immunglobulin (Ig) Präparat 379
– irregulär 368
Antithrombin 378
α-1-Antitrypsin 378
Anweisung 35
– Betrieb 86
– Reinigung 86
Anwender-Anforderungsspezifikation 121
Anwendungsspezifikation 122
aPTT, *siehe* activated partial thromboplastin time
APV, *siehe* Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik
Arbeit
– Anweisung 29
– Klima 145
– Kosten 145
– Kraft 145
Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik (APV) 117
Arbeitsplatz 385

Arbeitssicherheit 145 ff.
– Fachkraft 155
– Gesetz (ASiG) 149
Arbeitsschutz
– Gesetz (ArbSchG) 149
– Maßnahme 136
– Situation 178
– Verantwortlichkeit 154
Arbeitsstätten
– Richtlinie (ASR) 149
– Verordnung (ArbStättV) 149
Armatur 326
Aromatisierungsmittel 17
Arzneibuch
– Deutsches Arzneibuch (DAB) 9
– Europäisches Arzneibuch (EuAB) 9
– Homöopathisches Arzneibuch (HAB) 9
Arzneiform 12 ff.
– aseptische Fertigung 184, 354
– Aufbau 12
– Depot 21
– Einteilung 14 ff.
– fest 14 ff., 243 ff.
– flüssig 17, 333 ff., 399 ff.
– Funktion 12
– gasförmig 20
– halbfest 16 ff., 346 ff.
– pharmazeutischer Produktionsprozess 233 ff., 314 ff., 346 ff.
– Retard 21 f.
– sterile 184, 354, 395 ff.
Arzneimittel
– Anforderung 27
– Definition 7 ff.
– Fertigarzneimittel aus Blut 364
– Gesetz 7 ff.
– Herstellung 29
– Kontrolle 29
– Nebenwirkung 48
– Recht 7 ff.
– Regelung 27
– rekombinant 354
Arzneistoff 22
– Eigenschaft 2
aseptisches Arbeiten 184, 355, 416
– Isolator 170
ASR, *siehe* Arbeitsstättenrichtlinie
Audit 35 f.
Audit Trail 225
Aufbaugranulierung 246
Auftragsanalytik 49
Auftragsfertigung 49
Auftrittswahrscheinlichkeit 103
Aufzeichnung 37, 121
– Anforderung 121 ff.
– elektronisch 127 ff.
Augentropfen 17
Außerbetriebnahme 126
automatic guided vehicle (AGV) 395
Avicel 245

b

backup 129
Barriereteknik (barrier technology) 161 ff., 397, 415
BCS, *siehe* biopharmaceutical classification
BDE, *siehe* Betriebsdatenerfassung
Beanstandung 49
Bedarfsermittlungsphase 120
Bediener
– Ebene 311 f.
– Sicherheit 284
Behälter, *siehe auch* Container 334
– Ausführung 319
– Boden 319
– Geometrie 267
Beladesystem 394
– automatisch 395
Belüftungsphase 186
Benutzerberechtigung 127
Berufsgenossenschaftliche Grundsätze (BGG) 151 f.
Berufsgenossenschaftliche Informationen (BGI) 151 f.
Berufsgenossenschaftliche Regeln (BGR) 151
Bestätigungssystem 65
Bestimmung
– Bereich 73
– Grenze 73
– visuell 73
Betäubungsmittel (BTM) 29
– Gesetz 29
Betreiber 80, 93
Betrieb
– Arzt 155
– Datenerfassung (BDE) 223
– Kosten 387, 419
– Phase 126
– Sicherheit 385
– Sicherheitsverordnung 149
BGG, *siehe* Berufsgenossenschaftliche Grundsätze
BGI, *siehe* Berufsgenossenschaftliche Informationen

BGR, *siehe* Berufsgenossenschaftliche Regeln
BGV, *siehe* Unfallverhütungsvorschrift
BHK (Baby Hamster Kidney)-Zellen 357
Bienenwachs 248
Bilanzierung 49
Biodekontamination 177, 418
Bioindikator 186
Biologie 63
biopharmaceutical classification (BCS) 24
Bioprozesstechnik 358
blue book 117
Blutgruppe 368
Blutpräparat 363
BOST, *siehe* Bundesopiumstelle
Bottom-Drive-Maschine 271
Bottom-Spray-Verfahren 287
Bowie-Dick-Test 207
BPE, *siehe* business process excellence
Bracketing 94
Brausegranulationsprozess 282
breach velocity 173
Brechungsneigung 341
BS (batch size), *siehe* Charge
BTM, *siehe* Betäubungsmittel
buffy coat 367 ff.
Bulk-Verpackung 31
Bundesimmissionsschutzverordnung (BIMSchV) 146 ff.
Bundesopiumstelle (BOST) 29
business process excellence (BPE) 222
Bypassklappe 308

c

C1-Inhibitor 378
CAPA, *siehe* corrective action and preventive action
Carbomer 350 f.
Carboxylierung 362
Cart-System 395
CBS, *siehe* conveyer belt-System
CCI, *siehe* corrected count increment
CCP, *siehe* critical control point
Cellulose
– Derivat 245 ff., 350
– mikrokristallin (MCC) 245
CFR, *siehe* Code of Federal Regulations
cGMP, *siehe* current good manufacturing practice
change control 99, 114, 125 ff.
– Konzept 114
– Verfahren 55 f.
Charge 67, 243
– Betrieb 310 ff.
– Datenmanagementsystem 310
– Dokumentation 48
– Größe (BS) 56 ff., 91, 109
– Nummer 243
– Protokoll 311 ff.
– steril 417
Chemikalien
– Gesetz (ChemG) 152
– Recht 152
chemistry, manufacturing, and control (CMC) 230
CHO (Chinese Hamster Ovary)-Zellen 357
Chromatographie 361, 374
CIP, *siehe* cleaning-in-place
CMC, *siehe* chemistry, manufacturing, and control
clean steam 195
cleaning-in-place (CIP) 30, 179, 240, 305 ff., 324 ff., 383 ff.
– Bedingung 329
– Verfahren 30
– Wasser-Aufbereitung 308
Coater 307 ff.
coating 289 ff.
– Düse 298
– Prozess 303 ff.
Code of Federal Regulations (CFR) 68
computergestütztes System (CS) 118
– Anforderung 414
– Validierung 132
Computervalidierung 68 ff., 116, 414
– Elemente 70
– Grundlagen 68, 116 ff.
– rechtliche Vorgabe 117
Container, *siehe auch* Behälter 255 f.
– Mischer mit rotierendem Einbau 260
Containment 302
control point 60, 104
controlled release (CR) 21
conveyer belt-System (CBS) 395 ff.
corrected count increment (CCI) 370
corrective action plan 66
corrective action and preventive action (CAPA) 45
Cosolvens 21
CR, *siehe* controlled release
Creme 19
Cremeschmelzverfahren 16
critical control point (CCP) 62, 104
CS, *siehe* computergestütztes System

current good manufacturing practice (cGMP) 28

d

D-Wert 322
DAB, *siehe* Deutsches Arzneibuch
Dampf 200 ff.
– Herstellung 203
– Qualität 201 ff.
– Reinstdampf 195 ff., 203
– Sperre 390
– Sterilisation 388 ff.
– Sterilisator 200 ff.
– Überprüfung der Qualität 208 f.
Darreichungsform 2 f.
Daten
– Bank 224
– Erfassung 222 ff.
– Management 223 ff., 391
– Sicherung 129
– statistische Analyse 222 ff.
– Transfer 224
– Wiederherstellung 129
DEAE-Affinitätschromatographie 376 ff.
decimal reduction time (DRT) 322
DEHP (Di-(2-ethylhexyl)phthalat 367
Dekontamination 184
– Wasserstoffperoxid 184 ff.
Dental-Kegel 14
Desagglomerieren 235 ff., 316
Desamidierung 362
design qualification/Design-Qualifizierung (DQ) 32 ff., 55, 81 ff., 122
– Isolatorsystem 176
– Phase 81
– Reinstdampferzeuger/system 221
Design-Spezifikation 122
– Soft-/Hardware 122
Desorptionstrocknung (DST) 382
Deutsche Überwachungsbehörde 135
Deutsches Arzneibuch (DAB) 9
deviation handling 45
Dezimalreduktionszeit (DRT) 322
Dichtigkeit 384
Differenzkühlung 349
Diffusion 289
– Hemmung 22
dilatantes Fließverhalten 348
DIP, *siehe* drying-in-place
Direkttablettierung 245 ff.
Dispergens 13
Dispergieren 235 ff., 316
Dispergiersystem 314
disperse Phase 13
disperses System 351
Dispersionsmittel 13 ff., 340 ff.
Dispersum 13
Dissolverscheibe 336 f.
Dissolverrührwerk 316
diving suit 167
DNA 358
– Fremd-DNA 361
Dokumentation 42, 99, 125
– HACCP-Analyse 66
– System 65, 174 ff.
Dokumentenlenkung 42
Doppelcheck 138
Doppelkonusmischer 254
Doppelrundläuferpresse 248
Dosieraerosol 21
Dosiergenauigkeit 63
Dosiskriterium 59
Downstream-Prozess 360
DQ, *siehe* design qualification/Design-Qualifizierung
Dragee 14
Dragieren 289 ff.
– Dragierkessel 295
Dreiphasensystem 21
DRT, *siehe* decimal reduction time
Druckbehälter-Richtlinie 391
Druckhaltesystem 179
drying-in-place (DIP) 240, 324
Durchmischung 290

e

Echtzeitfreigabe 65
Edelstahllegierung
– austenitisch 241
EHEDG, *siehe* European Hygienic Design and Equipment Group
Ein-Topf-Granulierer 247, 268, 281
Einbettung 22
Eingriffsgrenze 228
– obere (OEG) 228
– untere (UEG) 228
Einrichtung, *siehe auch* Anlage 30
– technische Voraussetzung 30
Elektrodeionisation 210
elektronische Aufzeichnung (ER) 127 ff.
elektronische Unterschrift (ES) 121 ff., 133
Elektrophorese 374
ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) 361

Emulgator 321, 341 ff.
Emulgieren 235 ff., 316
Emulsion 17, 340 ff.
– Englische Methode 345
– heiß/heiß-Verfahren 345
– heiß/kalt-Verfahren 345
– Inversmethode 345
– kalt/kalt-Verfahren 345
– klassische Methode 345
– Kontinentale Methode 345
– O/W 340
– physikalische Grundlage 340 ff.
– PIT-Emulsion 345
– Salbe 346 ff.
– System 340
– W/O 340
Endkontrolle 67
Endotoxin-Challenge-Test 213
enterprise resource planning system (ERP) 133
Entgasung 210 ff., 316
Entladesystem 394
– automatisch 395
Entleerventil 309
Entwicklung
– chemisch 34
– galenisch 34
– Phase 122
Equipment 59, 95
– dedicated equipment 107 ff.
– Gruppierung 108
ER, *siehe* elektronische Aufzeichnung
Erfassungswahrscheinlichkeit 103
ERP, *siehe* enterprise resource planning system
Erythrozytenkonzentrat 365 ff.
– Herstellung 365
ES, *siehe* elektronische Unterschrift
Escherichia coli (*E. coli*) K12 356
Ethylenoxid 192 f.
EU-GMP-Leitfaden 38 ff., 68, 90, 102 ff., 117
Eudragit-Lack 248
Europäisches Arzneibuch (EuAB) 9
European Hygienic Design and Equipment Group (EHEDG) 329
Explosionsschutz 304

f

factor eight inhibitor bypassing activity (FEIBA)-Präparat 376
factory acceptance test (FAT) 87, 176
Fähigkeitsanalyse 226
failure mode effect analysis (FMEA)-Methode 60, 102
Faktor VII Konzentrat 376
Faktor VIII Konzentrat 377
Faktor IX Konzentrat 377
Faktor XIII 377
Fallfilmverdampfer 197
Fassmischer 255
FAT, *siehe* factory acceptance test
FCS (fötales Kälberserum) 359
FDA, *siehe* Food and Drug Administration
feedback adjustment 223
Fehler-Möglichkeits- und Einfluss-Analyse (FMEA) 60, 102
FEIBA, siehe factor eight inhibitor bypassing activity-Präparat
Fertigarzneimittel
– Blut 364
Feuchtgranulierung 246 ff.
FFU, *siehe* Reinraum-Module 160
Fibrinkleber 377
Fibrinogen 374 ff.
Filmcoating-Anlage 248, 290
Filmtablette 14, 248
Filmüberzug 248, 290 ff.
filter fan unit (FFU), *siehe* Reinraum-Module
Filtermaterial 76
Filterpatrone 276
Filtersack 276
final rinse 30, 113, 307
First Pass Effekt 17
Flächenrührer 336
Fließverhalten 348
Flügelrührer 336
Fluidisation 270
Flüssigkeitszerstäubung 291
FMEA, *siehe* failure mode effect analysis
Food and Drug Administration (FDA) 61, 117, 135, 328
– FDA-GMP-Regularien 38
Formaldehyd 192 f.
Formierluftvolumenstrom 292
Formulierungsentwicklung 25 f.
Freifallmischer 252 ff.
Freigabe 88
Fremd-DNA 361
Fremd-RNA 361
Fremdkontamination 358
FS, *siehe* funktionale Spezifikation
Füllmaschine 399
– spezifische pharmazeutische Anforderung 413

– sterile Herstellung 399
Füllstoff 13 ff.
funktionale Spezifikation (FS) 122 ff.
funktionale Testung 86
Funktions-Qualifizierung (OQ) 41, 55, 82 ff., 123
– Isolatorsystem 176
– Reinstdampferzeuger/system 221
Funktions(OQ)-Test 72

g

Galenisches Prinzip 23
GAMP, *siehe* good automated manufacturing practice
Gas
– Inertgas 279
– nichtkondensierbar (NKG) 200 ff., 215
– Schleppgas 268
GCP, *siehe* good clinical practice
Gebäude 30, 387
Gefahrstoffverordnung (GefStoffV) 152 f.
Gefriertrocknung 380 ff.
– Anlage 382 ff.
– Durchreiche-Konzept 393
– spezifische pharmazeutische Anforderung 383 ff.
Gehaltsbestimmung 77
Gel 19, 350 ff.
– physikalische Grundlage 351 ff.
Gelatine 15, 350
– Steckkapsel 249
generally recognized as safe (GRAS)-Status 356
Generikum 22 f.
genetisch veränderter Organismus (GVO) 354
Gentechnikgesetz (GenTG) 357
Geobacillus stearothermophilus 186
GEP, *siehe* good engineering practice
Gerät 40
– Wasserstoffperoxiddekontamination 185
Gerinnungsfaktor 371 ff.
geschlossenes System 133
GFP, *siehe* Plasma
Glatt-Verfahren 248
Globuli 16
GLP, *siehe* good laboratory practice
Glycosylierung 356 ff.
GMP, *siehe* good manufacturing practice
glove technique 167, 179
Glycerid 19
Glycerin 250
good automated manufacturing practice (GAMP) 68, 391
good clinical practice (GCP) 34
good engineering practice (GEP) 80
good laboratory practice (GLP) 34
good manufacturing practice (GMP) 10, 230, 391
– Anforderung 413
– cGMP-Empfehlung 30
– current (cGMP) 28, 38 ff.
– Regeln 27 ff., 53
good regulatory practice (GRP) 34
good storage practice (GSP) 34
Granulatbildung 273
Granulierflüssigkeitssprührate 286
Granulierung 246, 264
– Abbaugranulierung 246
– Aufbaugranulierung 246
– Brausegranulationsprozess 282
– Ein-Topf-Granulierer 247, 267, 281
– Feuchtgranulierung 246
– toxische Substanz 281
Granulozyt 370
– Konzentrat 370 f.
GRAS, *siehe* generally recognized as safe
Grenzwert 64, 104 ff.
– Kriterien 109
grobdisperses System 17, 340
GRP, *siehe* good regulatory practice
Grundlage 16
Grundoperation 2
Grundstoff 13
GSP, *siehe* good storage practice
guide for validation of automated systems in pharmaceutical manufacture 68
gute Herstellungspraxis, *siehe* good manufacturing practice
GVO, *siehe* genetisch veränderter Organismus
GXP (good … practice) 34, 68

h

HAB, *siehe* Homöopathisches Arzneibuch
HACCP, *siehe* hazard analysis and critical control point
Halbmanntechnik (half suit) 167
Hämatokrit 367
Hämoglobin 367
Hammermühle 234
Handhabung gefährlicher Substanzen
– Isolatorsystem 177
Handschuhtechnik 167, 179

Hardware
– Änderung 129
– Design-Spezifikation (HDS) 122
Hartfett 16
Hartgelatine-Steckkapsel 249
hazard analysis 60 f., 104
hazard analysis and critical control point (HACCP) 60, 102 ff., 328
– Dokumentation 66
– Konzept 60 ff.
HDS, *siehe* Hardware-Design-Spezifikation
heiß/heiß-Verfahren 345
heiß/kalt-Verfahren 345
HEPA-Filter 158 ff., 174 ff.
Hepatitis 365
Herstellung
– biotechnologisch 355
– hochsteril 323
– keimarm 323
– keimfrei 323
– Leiter 29
– Prozess 63
– rekombinante Arzneimittel 355
– steril 399 ff.
Herstellvalidierung 44
High-Shear-Granulation 265 ff.
High-Shear-Granulator 270, 275, 310
– Aufbau 270 f.
High-Shear-Mischer 260
HIV 364
HLA (human leukocyte antigen)-Merkmal 367 f.
HLB-System 342 f.
HMI, *siehe* human machine interface
Hochdruckhomogenisator 320
Homogenisator 314 ff., 337 ff., 354
Homöopathisches Arzneibuch (HAB) 9
Hordentrockner 280
Horizontalgranulator 271
HPLC (high performance liquid chromatography) 362
– MALDI-TOF (matrix assisted laser desorption ionisation-time of flight) 362
HPMC, *siehe* Hydroxypropylmethylcellulose
Humanalbumin 374
human machine interface (HMI) 310
Hydrogel 351
hydrophile lipophile balance (HLB) 342 f.
Hydroxylierung 362
Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) 15
Hygiene 61 f.
– Beauftragte 63
– Risiko 63
– Zone 30

i

IBC, *siehe* intermediate bulk container
ICH-Richtlinien 114
Identitätsprüfung 76
immediate release (IR) 21
Immunglobulin 372
– humanes Immunglobulin (Ig) Präparat 378
Implementierungsphase 124
In-Prozess-Kontrolle (IPC) 3, 31, 64 ff.
– in-line-Methode 31
– Füllstation 409
– on-line-Methode 31
Inertgas 279
Inertisierungsmaßnahme 285
Inhibitor-Konzentration 378
Injektion
– Wasser für Injektionszwecke (WFI) 199, 389
Inline-Homogenisator 235
Inspektion 35
– Protokoll 138 ff.
Installation 86
– Phase 123
Installations-Qualifizierung (IQ) 41, 55, 82 ff., 123
– Isolatorsystem 176
– Reinstdampferzeuger/system 221
Instandhaltungsmanagement 137
intensifier bar 260
intermediate bulk container (IBC) 243, 255
International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE)
– baseline 195 ff.
Inversmethode 345
Investition 387
– Kosten 385, 419
– Management 139
Ionenaustauscher 22
IPC, *siehe* In-Prozess-Kontrolle
IQ, *siehe* Installations-Qualifizierung
IR, *siehe* immediate release
ISO 9200 Zertifizierung 68
Isolator 168 ff., 396
– aseptisches Arbeiten 170
– Bewertungskriterium 420
– Biotechnik 168
– Handhabung gefährlicher Substanzen 177
– Hülle 171

– Inneres 173
– Mikrobiologie 168 ff.
– SPF (spezifisch pathogen frei)-Tierhaltung 168
Isolatortechnik 167 ff., 417
– Abnahme 167
– Konzepte 167
– Qualifizierung 167
Isotonisierungsmittel 17
IT-Infrastruktur 132, 223
ISPE, *siehe* International Society for Pharmaceutical Engineering

k

Kakaobutter 16
Kalibrierung 86
kalt/kalt-Verfahren 345
Kaltsterilisation (VHPR) 173, 391
Kaltzone 240
Kapsel 15
– Befüllung 251
– Herstellung 249 ff.
– Pulverinhalation 251
KAS, *siehe* Kommission für Anlagensicherheit
Keim 323
– keimarme Methode 323
– keimfreie Methode 323
Kernbett 248 f.
klassische Methode 345
– Emulsion 345
Klebstoffgranulat 265
klinische Studie 34
Koagulation 351
Koaleszenz 341
Kohlendioxid-Falle 207
Kollidon 246
Kolloid-Mühle 337
Kommission für Anlagensicherheit (KAS) 148
Komplexbildung 22
Kompressionspumpe 387
Kondensat
– Abscheider 214, 390
– Analyse 325
Kondensationsentfeuchter 303
Konditionierungsphase 186
Konservierungsstoff 17
Kontamination
– Bakterien 360
– Fremdprotein 361
– mikrobiologisch 105
– Pilz 360
– Risiko 104
– Schutz 415
– Ursache 322 f.
– viral 361
Kontinentale Methode 345
Kontrollleiter 36, 46
Konvektion 253
Konzentrationsspitze 22
Korrekturmaßnahme 65, 115
Korundscheiben-Mühle 337
Kosten
– Druck 144
– laufende 145
Kreuzkontamination 58, 106, 358
Kriterium
– 0,1%-Dosis-Kriterium 109
– 10-ppm-Kriterium 109
– visually-clean-Kriterium 59, 109
kritische Kontrollpunkte (critical control point) 62, 104
Krustengranulat 246, 265
Kugelmühle
– Ringspaltkugelmühle 237
– Rührwerkskugelmühle (RWKM) 237

l

Laborinformationsmanagement (LIMS) 118
Laborpräzision 75
Lack 289
Lackierprozess 293
Lacklösung 248
Lagercontainer 255
Lagerung 34
Laminarstrom-Anwendung 240
Lastenheft 84, 121, 326
LDD (largest daily dose), *siehe* Tagesdosis
Lebenszyklus 91
– Ende 126
– Management 23
– Modell 56, 119
Leckrate (LR) 384 ff.
Leistungs-Parameter 129
– Überwachung 129
Leistungs-Qualifizierung (PQ) 32 ff., 82 ff., 177
– Reinstdampferzeuger/system 221
Leitfähigkeitsmessung 212
Leukozyt 367 ff.
Lieferant 81, 122
– Audit 81
life cycle, *siehe* Lebenszyklus
LIMS, *siehe* Laborinformationsmanagement

Linearität 74
Lipogel 350
Lochscheibengranulator 246
Lösemittelrückgewinnung 282
Lösung 333
– Lösungsmittel 334
– Lösungssalbe 346
– Lösungszerstäuber 21
– molekulardispers 17
– physikalische Grundlage 333
Lotion 340
– physikalische Grundlage 340 ff.
lower specification limit (LSL) 227
LR, *siehe* Leckrate
Luft
– feucht 293
– Produktentlüftung 317
– Technik 277
Luftvolumenstrom 286
Lyophilisation 380

m

MAC (maximum allowable carryover), *siehe* Rückstand
magensaftresistenter Überzug 21, 248, 289
Mahlkugel 237 ff.
Mahlmaschine 261
– spezifische pharmazeutische Anforderung 264
Mahlprozess
– Bewertung 242
MAK, *siehe* maximale Arbeitsplatz-Konzentration
Marktformulierung 26
Maschine 32
– Anschaffungskosten 143
– Fähigkeitsanalyse 226
– Logbuch 138
– Qualifizierung 32
– Wasserstoffperoxiddekontamination 185
– Zerkleinerung 233 ff.
Materialkosten 143
Matrixing 94
Matrixsystem 22
maximale Arbeitsplatz-Konzentration (MAK) 186 f.
maximum carry over (MACO) 59
MCC, *siehe* Cellulose
me-too-Präparat 23
medizinisches Pflaster 19
Mehrphasensystem 344
Mehrstoffsysteme 13
Mehrstufen-Druckkolonnen-Destillationsanlage 199
MES, *siehe* Produktions-Steuerungssystem
Messdatenerfassung 222
Meta-Analyse 229
Methacrylsäurederivat 248
Mikro-Kjeldahl-Bestimung 363
Mikrobiologie 168
mikrobiologische Umgebungskontrolle 62
Mikrokapsel 249
Mikroorganismus 356
Mikrovermischung 316
Mikrowelle 268 f., 284 f.
– Sicherheit 284
– Trocknung 268 f., 284
Mischcontainer 257
Mischer 252 ff., 310
– spezifische pharmazeutische Anforderung 257
Mischgüte
– online-Messtechnik 259
Modifizierung
– posttranslational 362
Modultechnik 157
molekulardisperse Lösung 17
Monitoring-System 174 ff., 417
Motorstromaufnahme 263
MRA, *siehe* mutual recognition agreement
MSR-Technik 176
Mühle 233 ff.
– Hammermühle 234
– Kolloid-Mühle 337
– Korundscheiben-Mühle 337
– Ringspaltkugelmühle 237
– Rührwerkskugelmühle (RWKM) 237
– spezifische pharmazeutische Anforderung 239
– Strahlmühle 234
– Turbomühle 263
– Zahnkolloidmühle 236, 316 f.
– Zahnkranzmühle 235
– Zerkleinerungsmühle 233 ff.
mutual recognition agreement (MRA) 11, 135

n

Nahes Infra Rot(NIR)-Spektrometer 259 f.
Nachweisgrenze 74, 113
Nanokapsel 249
Nassvermahlung 235 f.
Naturumlaufverfahren 198

NBE, *siehe* new chemical entity
NCE, *siehe* new biological entity
Nebelaerosol 20
new biological entity (NBE) 22
new chemical entity (NCE) 22
NIR, *siehe* Nahes Infra Rot-Spektrometer
NKG, *siehe* Gas
Notfalländerung 99 ff.
Noyes-Whitney-Gesetz 333

o

O-Ring-Abdichtung 240
obere Eingriffsgrenze (OEG) 228
Oberfläche 326
– Dekontamination 184
occupational exposure limit (OEL)-Wert 178
offenes System 133
OIT, *siehe* operator interface terminal
Öl 19
– Öl-in-Wasser (O/W) Emulsion 341
– Wasser-in-Öl (W/O) Emulsion 341
Oleogel 350
online-Messtechnik 259
– Mischgüte 259
OoS, *siehe* out of specification
operational qualification (OQ) 41, 55, 82 ff., 123
operator interface terminal (OIT) 310
orales osmotisches therapeutisches System (OROS-System) 22
out of specification (OoS) 48

p

Paraffin 19
parenteral drug association (PDA) 117
Partikel
– Größe 337
– Zahl 176
Passivierung 215 ff.
– Reinstdampfsystem 215 ff.
Paste 19
– Herstellung 354
– physikalische Grundlage 353
PAT, *siehe* process analytical technology
Paul-Ehrlich-Institut 364
PCR (polymerase chain reaction) 358 ff.
PDA, *siehe* parenteral drug association
Pellet 266
Pensystem 400
Peptisation 351
performance qualification (PQ) 32 ff., 82 ff., 177
Per(oxi)essigsäure 192 f.
Personal 39
– Hygiene 31
– Kosten 143 ff.
– Qualifikation 29
– Sachkenntnis 29
Personenschutz 161
Pflaster 19
– medizinisch 19
– wirkstoffhaltig 19
Pflichtenheft 84, 122, 326
pH-Wert-Regulator 17
Pharmabetriebsverordnung (PharmBetrV) 53, 68, 90
pharmazeutische Anlage 134
– Betrieb 134
– scale-up 301
pharmazeutische Entwicklung 22
Pharmazeutische Inspektions Convention (PIC) 11, 68, 105, 324
Pharmazeutische Inspektions Convention (PIC) und das pharmaceutical inspection co-operation Scheme (PIC scheme) (PIC/S) 12, 68
– Richtlinie 79, 90
pharmazeutische Produktion
– Arzneiform 233 ff.
– spezifische Anforderung 239, 257 ff., 383 ff., 413
– Steuerung 310
– Transfer aus Entwicklung 33
pharmazeutische Qualitätskontrolle 47
pharmazeutische Qualitätssicherung 34
pharmazeutischer Produktionsbetrieb 29
pharmazeutischer Produktionsprozess 233 ff.
– Arzneiform 233 ff.
pharmazeutischer Reinstdampf 195
pharmazeutischer Unternehmer 10, 53
pharmazeutisches Recht 11
– internationales 11
pharmazeutisches Unternehmen 9
Phase
– äußere 13, 252, 340 ff.
– disperse 13
– fest 347
– flüssig 347
– innere 13, 340 ff.
– Inversionstemperatur 345
– Übergang 380
– Zusammenführung 344
PIC, *siehe* Pharmazeutische Inspektions Convention

PIC/S, *siehe* Pharmazeutische Inspektions Convention und das pharmaceutical inspection co-operation scheme
PIT-Emulsion 345
Pizzatür 394
Placeboherstellung 325
Planetenrührer 343
Planungsphase 120
Planungs-Qualifikation, *siehe* design qualification/Design-Qualifikation
Plasma
– Fraktionierung nach Cohn 372 ff.
– gefrorenes Frischplasma (GFP) 371
– Plasmaproteinpräparat 365 ff.
– Pool-Plasma 371 ff.
– Solvent-Detergent-behandelt 371
Plasmazündung 285
plastisches Fließverhalten 348
Platte-Kegel-Prinzip 348
PLC, *siehe* programmable logic controller
PLS, *siehe* Prozess-Leitsystem
Polyalkylsiloxane 19
Polyethylen 19
Polyethylenglykol 16, 248 ff., 378
– Salbe 347
Polymethacrylate 352
Polyvinylpyrrolidon 246
Pop-up-Düse 307
PPSB-Konzentrat, *siehe* Prothrombin (Faktor II), Proconvertin (Faktor VII), Stuart Faktor (Faktor X), Antihämophiler Faktor B (Faktor IX) Konzentrat
PQ, *siehe* performance qualification
Präzision 74 f.
preventive maintenance 137
Primärtrocknung (PT) 381 f.
Prion 374
– Kontamination 359
Probenahme 93 ff., 112
– Verfahren 112
Probenziehungsplan 96
Problemprodukt 110
process analytical technology (PAT) 64, 90, 229 f.
Produkt
– Beschreibung 95
– biotechnologisch 356
– Entlüftung 317
– Gruppierung 108
– Kontaminierung 395
– Rückruf 49
– Schutz 161
Produktion 37 ff., 136
– Charge 36, 391
– flüssige und halbfeste Arzneiform 314
– Linie 356
– Mischung 255
– Sicherheit 385
– sterile Arzneiform 184, 323
– Steuerungssystem (MES) 133
– Verantwortlichkeit 93
Produktionsanlage, *siehe auch* Anlage 53 ff., 134 ff., 310 ff.
– Anforderung 53, 310 ff.
– Betrieb 134
– Gefriertrocknung 395
– Organisation 135
– Verantwortung 135
– Visualisierungsprogramm 310
Produktionskonzept 244
– Ein-Ebenen-Konzept 244
– vertikal 244
Programmablauf 413
programmable logic controller (PLC) 392
Projektaktivität 125
– phasenübergreifend 125
Projektkoordinator/leiter 80, 93
Propellerrührer 336
Protein
– Anreicherung 360
– Extraktion 360
– Formulierung 363
– Protein C Konzentrat 378
Prothrombin (Faktor II), Proconvertin (Faktor VII), Stuart Faktor (Faktor X), Antihämophiler Faktor B (Faktor IX), Konzentrat (PPSB) 376
Prothrombin-Komplex-Präparat 376
Prozess
– Ablauf 58, 314
– Anforderung 121, 318
– Anlage 318
– Beschreibung 95
– Darstellung 67
– Entwicklung 26, 91 ff.
– Fähigkeitsanalyse 226
– Leitsystem (PLS) 133, 223, 313
– Optimierung 27
– Parameter 114
– Risikoanalyse 104
– Simulation 229
– statistische Kontrolle 228
– Steuerung 391
– Variabilität 227
Prozessführung
– reproduzierbar 310

Prozessvalidierung, *siehe auch* Validierung 55 ff., 90 ff.
– Art 92
– Bericht 96
– Grundlage 90
– Plan 94
– rechtliche Vorgabe 90
– Voraussetzung 91
pseudoplastisches Fließverhalten 348
PT, *siehe* Primärtrocknung
Puffersystem 17
Pulverdosierung 316
Pulverinhalation 251
– Kapsel 251
Pulverinhalator 21
Pumpenfüllsystem 408
Pyrogene 361
– pyrogen free steam 196

q

qualification, *siehe auch* Qualifizierung 29 ff.
– design qualification (DQ) 32 ff., 55, 81 ff., 122, 221
– installation qualification (IQ) 41, 55, 82 ff.
– operational qualification (OQ) 41, 55, 82 ff., 123, 221
– performance qualification (PQ) 32 ff., 82 ff., 177, 221
– Personal 29
qualified person 36, 46
Qualifizierung, *siehe auch* qualification 32 ff., 53 ff., 79 ff., 324
– Ablauf 82
– Anlage 132, 324
– Altanlage 89
– Design (DQ) 32 ff., 55, 81 ff., 221
– Funktion (OQ) 41, 55, 82 ff., 123, 221
– Grundlage 79
– Installation (IQ) 41, 55, 82 ff., 221
– Leistung (PQ) 32 ff., 82 ff.
– Maschine 32
– Phase 55 f.
– Plan 40, 81
– rechtliche Vorgaben 79
– Risikoanalyse 103
– Status 88 ff.
– Team 80
– Verantwortlichkeit 80
– Verfahren (PQ) 221
– Voraussetzung 80
Qualitätshandbuch 35
Qualitätskontrolle 37 ff., 93
Qualitätsmanagement 122, 222
– System (QMS) 132
Qualitätssicherung 27 ff., 40 ff., 50, 80, 93, 136
– Konzept 53
Quarantänelagerung 371

r

RA, *siehe* Testumfang
RABS, *siehe* restricted access/area barrier system
Rationalisierung 143
Räumlichkeit 40
RD, *siehe* Reinstdampf
real time release 65
recommendations on validation master plan, installation and operational qualification, non-sterile process validation, cleaning validation 79 f., 90
record 127
recovery 129
Referenzmaterial 75
Referenzmethode 75
Regelkreis 223
Regressionsanalyse 229
Reinheitsprüfung 77
Reinigung, *siehe auch* CIP *und* WIP 305, 388, 416 ff.
– Containermischer 259
– Operation 218
– pneumatisch ausfahrbare Reinigungsdüsen 307
– Reinstdampfnetz 214
– Siebmaschine
– Überprüfung 30
– Verfahren 58, 106, 115
– verloren 306 f.
– Zerkleinerungsmaschine 264
Reinigungsvalidierung 30, 57, 105 ff.
– Richtlinie 105
Reinraum
– Klasse 30, 323
– Module 160
Reinraumtechnik 156 ff.
– Standardisierung 183
Reinstdampf (RD) 195 ff.
– Entgasung 210 ff.
– Entnahme 199
– Erzeuger 196 ff., 210 ff.
– Herstellung 196 ff.
– Materialanforderung 213
– Oberflächenanforderung 213

– Passivierung 215
– pharmazeutisch 195
– Qualifizierung 219 ff.
– Qualität 204 ff.
– Qualitätsanforderung 199 f.
– System 213 ff.
– technische Dokumentation 220
– Überprüfung 208 f.
Reinstwasser, *siehe* Wasser
Reproduzierbarkeit (reproducibility) 75
Requalifizierung 55
response-surface-Methode 229
restricted access/area barrier system (RABS) 166, 415 ff.
– Desinfektion 418
Retardüberzug 289
Retrovirus 361
Revalidierung 55, 99, 114
Rheologie 348
rheopexes Fließverhalten 348
Rhesus-System 368 ff.
Richtigkeit 75
Ringspaltkugelmühle 237
rinse-Methode 112
Risiko 66
Risikoanalyse 33 f., 57 ff., 67, 95 ff.
– Art 102
– Auftrittswahrscheinlichkeit 103
– Bedeutung 103
– Erfassungswahrscheinlichkeit 103
– Grundlage 102
– Vorgehensweise 102
– Validierung 125
Risikoklassifizierung 122 ff.
Risikoprioritätszahl (RPZ)-Konzept 59
Risikozahl (RZ) 59
Rivanol-Ammoniumsulfat-Verfahren 372
Robustheit 75
Rohrleitungen 241, 328
Rohrleitungs- und Instrumentierungsdiagramm (R & I) 86
Roots Pumpe 387
Rotationskolbenpumpe 408
Rotationsviskosimeter 348
Rotor-/Statorhomogenisator 340 ff.
Rotor-/Statorprinzip 235
RPZ, *siehe* Risikoprioritätszahl-Konzept
Rückkopplung 223
Rückruf 34
– System 37
Rückstand
– maximal zulässig (MAC) 109
Rückstellmuster 38
Rückverfolgbarkeitsmatrix 124
Rührer 274, 336
– Sicherheit 274
Rührwerk 334
– Dissolverrührwerk 316
Rührwerkskugelmühle (RWKM) 237
rule of five 25
Rundläuferpresse 247 f.
RW (Restwasser), *siehe* Wasser
RWKM, *siehe* Rührwerkskugelmühle
RZ, *siehe* Risikozahl

S

Saccharomyces cerevisiae 356
Salbe 19, 346 ff.
– Emulsionssalbe 346 ff.
– Herstellung 348 ff.
– Lösungssalbe 346 ff.
– Mischer 348
– physikalische Grundlage 347
– Suspensionssalbe 346 ff.
Salpetersäure 215
sanitary clean steam generator 196
SAT, *siehe* site acceptance test
Säugerzelle 356 f.
SCADA, *siehe* supervisory control and data acquisition
scale-up 26, 56, 91, 257
– pharmazeutische Anlage 301
– Top-Spray-Granulation 286
Scherung 253
Schlechtteilentnahme 411 f.
Schleppgas 267 f.
Schmelzagglomerat 266
Schmiermittel 328
Schnellschlussschieber 279, 305
Schüttelmixtur 337 ff.
– physikalische Grundlage 337 ff.
Schwebstofffilter 303
SDS, *siehe* Software-Design-Spezifikation
Searle-und-Couette-Prinzip 348
Sechs-Augenprinzip 138
Sekundärtrocknung (ST) 381 f.
Selbstinspektion 36, 50
Seveso Richtlinie 146
SFK, *siehe* Störfall-Kommission
Sicherheit
– Anforderung 414
– Beauftragter 155
– Datenblatt 153
– Explosionsschutz 304
– Mikrowellentrocknung 284
– Rührer 274

– Technik 259
– Trocknung in Anwesenheit brennbarer Stoffe 278
– Werkbank 160 ff.
– Zerhacker 274
Siebmaschine 246, 261
– konisches Sieb 262
– Kontrollsieb 262
– oszillierendes Sieb 262
– spezifische pharmazeutische Anforderung 264
Signal-Rauschen-Verhältnis 73 f.
Siliciumdioxid
– hochdispers 245
– kolloidal 19
Silikonöl 19
single pass Verfahren 191
SIP, *siehe* Sterilisation
site acceptance test 176
slotdoor 394
Software
– Akzeptanzbericht 123
– Änderung 129
– Design-Spezifikation (SDS) 122
– Kategorie 130 ff.
Solvendum 333
Solvens 333
SOP, *siehe* standard operating procedure
source code review 123
SPC, *siehe* statistical process control
Spezifikation 48
– Anwendung 122
– funktional 122
– lower specification limit (LSL) 227
– OoS 48
– upper specification limit (USL) 227
Spezifität 76
SPF (spezifisch pathogen frei)-Tierhaltung 168 f.
Sporenindikator 391
Spray 20
Spritzenfüllmaschine 402
Spritzentransportband 405
SPS, *siehe* Steuerung
ST, *siehe* Sekundärtrocknung
Stärke 245
– Kapsel 249
standard operating procedure (SOP) 28 ff., 107
statistical process control (SPC) 228
statistische Datenanalyse 222 ff.
Staubaerosol 20
Staubrichtwert 178
Steril-Belüftungsfilter 391
Sterilbereich 326
sterile Herstellung 323, 399
Sterilisation 173, 184 ff.
– Phase 186
– sterilisation-in-place (SIP) 240, 324, 388 ff., 418
– Validierung 106, 189
– Wasserstoffperoxid 173, 184 ff.
Sterilisierdampf 200
Sterilisiergut 201
Steuerpolitik 144
Steuerung
– speicherprogrammierbare (SPS) 310
– Architektur 412
Stickstoff 274
– Bestimmung 363
– flüssig (LN_2) 387
– Überlagerung 285
Stilllegung 126
Stoffbegriff 9
Stoffliste 147
Stoke'sche Gesetz 337
Stopfensetzstation 406
Stopfverfahren 251
Störfall-Kommission (SFK) 148
Störfallverordnung 145
Strahlmühle 234
Strategie 144
Sublimation 384
– Rate 384
– Trocknung 381
Supergenerics 23
supervisory control and data acquisition (SCADA) 391
Suppositorien 16
Suspension 17, 337 ff.
– physikalische Grundlage 337
– Salbe 346 ff.
Swab-Test 30, 112
Swap-Test 59
Swob-Test 325
Synärese 350
System
– Einteilung 130
– Erstellungsphase 123
– geschlossen 133
– grobdispers 17, 340
– offen 133
– Präzision 75
– strukturviskos 347
– Test 76
– Zugriffssicherheit 127

Systembetrieb 126
– valide 126

t
TAA, *siehe* Technischer Ausschuss für Anlagensicherheit
Tablette 13 f.
– Brause 14
– Film 14
– Herstellung 245
– Implantation 14
– Injektion 14
– Kau 14
– mit modifizierter Wirkstofffreisetzung 14
– normal 14
– überzogen 14
– Vaginal 14
Tablettierprozess 247
TAG, *siehe* teilautonome Arbeitsgruppe 30
Tagesdosis
– maximal (LDD) 109
Tangential Spray 288
Tauchrohr 248
Taumelmischer 253
TD (therapeutic dose), *siehe* therapeutische Dosis 109
Technik 63, 80, 136
– Anforderung 121
Technische Richtkonzentration (TRK) 177
Technischer Ausschuss für Anlagensicherheit (TAA) 148
teilautonome Arbeitsgruppe (TAG) 30
Tensid 334 ff.
Testkeim 186
Testsubstanz 325
Testumfang 124
therapeutische Dosis (TD) 109
– minimal 109
therapeutisches System
– transdermal 22
Therapie
thixotropes Fließverhalten 348
Thrombozyt 366 ff.
– Konzentrat 369
– Transfusion 370
Tierarzneimittel 9
Titandioxid 250
Top-Drive-Maschine 271
Top-Spray-Wirbelschichtgranulierer 275, 285
total organic carbon (TOC) 114
– TOC-Methode 114
totem code 123
Totraum 326, 389
Totzone 290
Toxikologie 34
traceability matrix, *siehe* Rückverfolgbarkeitsmatrix
Transfersystem 172
Transfusionserfolg 369
Transportcontainer 255
Trending 228
TRK, *siehe* Technische Richtkonzentration
Trockenschrank 280
Trockenvermahlung 234 f.
Trocknung 264 ff.
– Coater 307
– Gefriertrocknung 380 f.
– Luft 266
– Prozess 294
– Vakuum 266, 283
Trommel
– teilperforiert 297
– vollperforiert 297
Tröpfchenabscheidung 212
Tröpfchengrößenverteilung 292
Trypsin-Inhibitor Konzentrat 378
Turbomühle 263
Türsystem 394
– Be- und Entladetür 394

u
Überprüfung
– periodisch 126
Überzug 289
– Film 290
– magensaftresistent 21, 248, 289
– Retard 289
Ultraschall-Homogenisator 320
Umschlagpaste 19
Umwelteinfluss 63
Umweltschutzanforderung 145
Unfallverhütungsvorschrift 150
Unfallvorschrift 150
United States Department of Agriculture (USDA) 328
Unterdruck
– Sicherheitsparameter 311
untere Eingriffsgrenze (UEG) 228
Unterschrift
– elektronisch 121 ff.
Unterstützungsanforderung 121
upper specification limit (USL) 227

USDA, *siehe* United States Department of Agriculture
user requirement specification (URS) 121
USL, *siehe* upper specification limit
utility steam 195

v
V-Konusmischer 254 ff.
V-Modell 119
Vakuum 382 ff.
– Mischer 242
– Prozessanlage 242
– Pumpe 382 ff.
– Trocknung 267
Validierung 44, 53 ff., 91
– Abweichung 97
– analytische Prüfverfahren 72
– Anlage 324
– Aufrechterhaltung 98
– Aufwand 107
– Bericht 77, 114
– computergestütztes System (CS) 132
– Biodekontamination 188 f.
– Dokumentation 127
– Durchführung 94
– Ergebnis 97
– Herstellung biotechnologischer Produkte 360 f.
– Peripheriekomponenten 239
– prospektiv 70, 92 ff.
– prozessbegleitend 60, 92 ff.
– retrospektiv 67 ff., 92 ff.
– Risikoanalyse 103
– Status 95 ff.
– Sterilisation 106
– Systembetrieb 126
– Team 93
– Umfang 93 f.
– Verantwortlichkeiten 93 f.
– Verfahren 32
– Zeitplanung 94
Validierungs-Master-Plan 54 ff., 219
Validierungsplan 44, 66, 77, 94, 110
– produktspezifisch 66
VE (voll entsalzt), *siehe* Wasser
Vektorsystem 357 f.
Ventex-Ventil 279
Verdickungsmittel 17
Verdrängungsströmung
– unumkehrbar 173
Verfahrens-Qualifizierung 221
Verfahrenstechnik 386
Verifizierung 65
Verlustfaktor 269
Verschließmaschine 399 ff.
– spezifische pharmazeutische Anforderung 413
Vertikalgranulator 271
Vertrieb 29, 34
– Leiter 29
Verunreinigung, *siehe auch* Kontamination
– chemisch 362
VHPR (vaporized hydrogen peroxyde) 173, 391
Vier-Augenprinzip 138
Virus 361 ff., 374
– Abreicherung 374 f.
– HIV 364 f.
– Retrovirus 361
Viskosität 347
Visualisierungsprogramm 310
visually-clean-Kriterium 59, 109
Vollmanntechnik 167

w
Wachs 19
Walzenstühle 234
Warn- und Grenzwert 64
Wartung 416
– Aktivität 86
– Management 137
– Phase 126
– Protokoll 138 ff.
– vorbeugend 137
washing-in-place (WIP) 30, 305 f.
Wasser
– Abscheider 212
– CIP-Wasser-Aufbereitung 308
– Injektionszweck (WFI) 199, 389
– Öl-in-Wasser (O/W) Emulsion 340
– Reinstwasser (WFI) 389
– Restwasser (RW) 381
– Wasser-in-Öl (W/O) Emulsion 340
– water intrusion test (WIT) Prozedur 391
– voll entsalzt (VE) 309
Wasserdampf, *siehe auch* Dampf *und* Reinstdampf
– Vernebler 21
Wasserstoffperoxid 173, 184
– Dekontamination 184 ff.
– MAK-Wert 186
– Sterilisation 173, 391, 418
Weichgelatine-Kapsel 249

Wellenabdichtung 240, 326
Werkstoff
– elastomer 327
– metallisch 328
WFI, *siehe* Wasser
WHO, *siehe* World Health Organization
Wiederholinjektion 75
Wiederholpräzision 75
WIG-Orbitalschweißverfahren 213
WIP-Verfahren 30, 305 f.
Wirbelschicht 307
– Fluidisation 270
– Granulator 246, 275, 285 ff.
– Trocknung 266 ff.
– Verfahren 248
Wirkstoff 21 f.
– Charakterisierung 24 f.
Wirkstofffreigabe 21 f.
– bioerosionskontrolliert 22
– controlled release (CR) 21
– delayed release 21
– immediate release (IR) 21
– prolonged release 21
– quellungskontrolliert 22
– sustained release 21
wirkstoffhaltiges Pflaster 19
Wirtschaftlichkeitsrechnung 143
WIT Prozedur 391
World Health Organization (WHO) 27, 53
worst-case-Konzept 58
worst-case-Nachfolgeprodukt 110
worst-case-Produkt 115
Wurster-Verfahren (Wurstercoating) 248, 287 f.

x

Xerogel 351

z

Zahnkolloidmühle 236, 316 f.
Zahnkranz-Dispergiereinheit 316 ff.
Zahnkranzmühle 235
Zellbank 357
Zelllinie 357
Zellradschleuse 263
Zerhacker 267 ff.
– Sicherheit 274
Zerkleinerungsmaschine 233 ff.
– spezifische pharmazeutische Anforderung 239
Zerkleinerungsmühle 233 ff.
Zerstäuberluftvolumenstrom 292 f.
Zertifizierung 68, 122
Zuckerdragierung 290
Zugriffssicherheit 127
Zugriffsystem 171
Zulassung 63
Zuluftaufbereitung 303
Zweikammerspritzensystem 399 ff.
– Prozessfunktionsablauf 404
Zweiphasensystem 21, 234

Beachten Sie bitte auch
weitere interessante Titel
zu diesem Thema

Gengenbach, R.

GMP-Qualifizierung und Validierung von Wirkstoffanlagen

Ein Leitfaden für die Praxis

2007

ISBN 978-3-527-30794-4

Kayser, O., Müller, R. H. (Hrsg.)

Pharmaceutical Biotechnology

Drug Discovery and Clinical Applications

2004

ISBN 978-3-527-30554-4

Klefenz, H.

Industrial Pharmaceutical Biotechnology

2002

ISBN 978-3-527-29995-9

Kandel, H. G.

Verfahrenstechnische Methoden in der Wirkstoffherstellung

Tipps und Tricks

2006

ISBN 978-3-527-31366-2

Buchholz, K., Kasche, V., Bornscheuer, U. T.

Biocatalysts and Enzyme Technology

2005

ISBN 978-3-527-30497-4